

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 737 685 A1**

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
16.10.1996 Bulletin 1996/42

(21) Numéro de dépôt: 96400778.5

(22) Date de dépôt: 11.04.1996

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **C07D 471/04**, C07D 491/04,  
C07F 7/08, A61K 31/435,  
A61K 31/695, C07D 495/04  
// (C07D471/04, 221:00,  
209:00),  
(C07D491/04, 307:00, 209:00)

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

(30) Priorité: 14.04.1995 FR 9504504

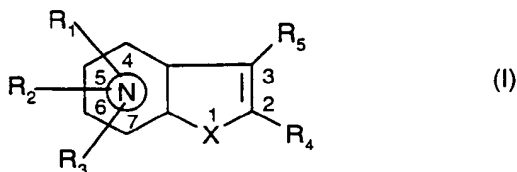
(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**  
**F-92415 Courbevoie Cédex (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Viaud, Marie-Claude**  
**45000 ORLEANS (FR)**

- **Guillaumet, Gérald**  
**45650 Saint Jean le Blanc (FR)**
- **Mazeas, Daniel**  
**28630 Morancez (FR)**
- **Vandepoel, Hervé**  
**45000 Orléans (FR)**
- **Renard, Pierre**  
**78000 Versailles (FR)**
- **Pfeiffer, Bruno**  
**95600 Eaubonne (FR)**
- **Delagrangé, Philippe**  
**92130 Issy les Moulineaux (FR)**

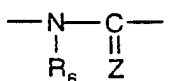
(54) **Nouveaux composés pyridiniques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) L'invention concerne les composés de formule (I) :

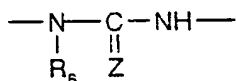


dans laquelle

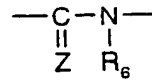
- R<sub>5</sub> représente un groupement de formule -A-B-Y dans lequel
  - A représente une chaîne (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylène non substituée ou substituée par un ou plusieurs alkyles,
  - B représente un groupement B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> ou B<sub>3</sub>:



(B1)

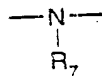


(B2)



(B3)

- et X représente un oxygène, un soufre ou un groupement



Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.

## Description

L'invention concerne de nouveaux composés pyridiniques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'invention décrit de nouveaux composés pyridiniques qui s'avèrent être de puissants ligands des récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années, le rôle capital de la mélatonine (5-méthoxy N-acétyl tryptamine) dans le contrôle du rythme circadien et des fonctions endocrines, et les récepteurs de la mélatonine ont été caractérisés et localisés.

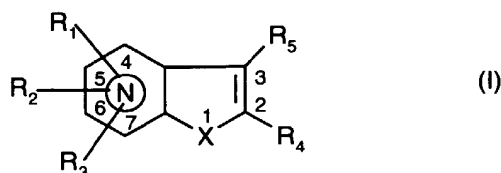
Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg 1985, 63, pp 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100 pp 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp 264-272) et analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp 222-223) ainsi que pour le traitement de la maladie de Parkinson (J. Neurosurg 1985, 63, pp 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp 714-720, et sur le diabète (Clinical endocrinology, 1986, 24, pp 359-364).

Des composés permettant d'agir sur le système mélatoninergique sont donc pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées aux troubles du système mélatoninergique.

On connaît dans la littérature la N-[2-(1 H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide (Farmaco Ed. Sci. 1964, 19, pp 741-750).

On connaît également dans la littérature des dérivés 4-méthyl-1-phényl-pyrrolo[2,3-b]pyridine (YAKHONTOV L. N. et al : Chemical Abstracts, vol 64 (1) 1966 colonne 19584 a (Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk. Latv. SSR, 1966 (1) pp 80-4). et Chemical Abstracts, vol. 64 (1) 1966 colonne 5057d (Biol. Aktivn. Soedin. Akad. Nauk. SSR, 1965, pp 83-90) mais aucune activité pharmacologique n'est mentionnée à leurs propos, ces composés étant présentés comme intermédiaires de synthèse pour obtenir des dérivés 12-aza-β-carboline.

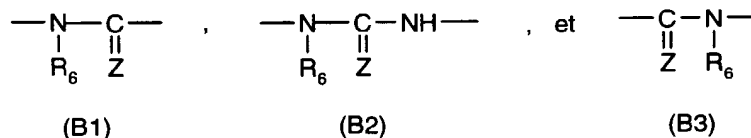
L'invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle

- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, hydroxy, Ra et -O-Ra ; avec Ra choisi parmi alkyl, alkyl substitué par un ou plusieurs halogènes, trialkylsilyl, alcényl, alcynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aryl substitué, arylalkyl et arylalkyl substitué ;
- $R_5$  représente un groupement de formule -A-B-Y dans lequel

- A représente une chaîne ( $C_1$  -  $C_6$ ) alkylène non substituée ou substituée par un ou plusieurs alkyles,
- B représente un groupement  $B_1$ ,  $B_2$  ou  $B_3$  :



dans lesquels Z représente un oxygène ou un soufre et  $R_6$  représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl et arylalkyl,

- Y représente un radical  $Y_1$  choisi parmi alkyl, alkyl substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényl, alcynyl, cy-

cloalkyl et cycloalkylalkyl ; Y peut également représenter un hydrogène lorsque B représente un groupement B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub>,

- et X représente un oxygène, un soufre ou un groupement

5



10 dans lequel R<sub>7</sub> représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyl, aryl, aryl substitué, arylalkyl et arylalkyle substitué ; ou R<sub>7</sub> représente un groupement de formule -A-B-Y tel que défini précédemment et dans ce cas R<sub>5</sub> représente une valeur choisie parmi celles définies pour R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, telles que définies précédemment,

avec la réserve

15

- que le composé de formule (I) ne peut être le N-[2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide,
- et que R<sub>7</sub> ne peut pas représenter un phényl lorsque l'azote du noyau pyridine de la formule (I) est en position 7 de l'hétérocycle, R<sub>1</sub> est un groupement alkyle en position 4 de l'hétérocycle et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent des hydrogènes,

20

étant entendu que :

- les termes "alkyl" et "alkoxy" désignent des groupements linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 25 - les termes "alcényl" et "alcynyl" désignent des groupements insaturés linéaires ou ramifiés contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyl" désigne un groupement de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "aryl" désigne un radical phényl, naphthyl ou pyridyl,
- le terme "substitué" affecté aux expressions "aryl" et "arylalkyl" signifie que ces groupements peuvent être substitués sur les noyaux aromatiques par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyl, alkoxy, hydroxy et alkyl substitué par un ou plusieurs halogènes ;

30

leurs énantiomères et diastéréoisomères, et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

35

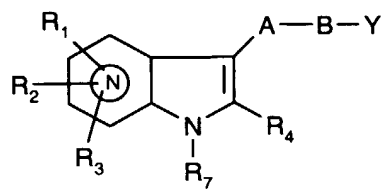
L'invention concerne particulièrement, les composés de formule (I) dans lesquels, pris ensemble ou séparément,

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent simultanément des hydrogènes,
- un des substituants R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représente un radical choisi parmi halogène, alkoxy et alkyl et les deux autres représentent des hydrogènes,
- 40 - A représente une chaîne méthylène,
- A représente une chaîne éthylène,
- A représente une chaîne triméthylène,
- B représente un groupement -N(R<sub>6</sub>)-C(=Z)-
- B représente un groupement -N(R<sub>6</sub>)-C(=Z)-NH-
- 45 - B représente un groupement -C(=Z)-N(R<sub>6</sub>)-
- Z représente un oxygène,
- Z représente un soufre,
- Y représente un alkyle,
- Y représente un cycloalkyle,
- 50 - X représente un oxygène,
- X représente un soufre,
- et X représente un groupement -N(R<sub>7</sub>)-.

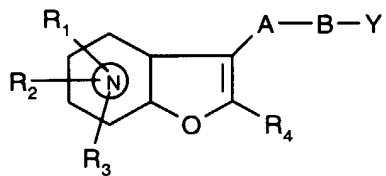
50

Par exemple, l'invention concerne les cas particuliers de composés de formule (I) répondant aux formules (1) à 55 (11) suivantes :

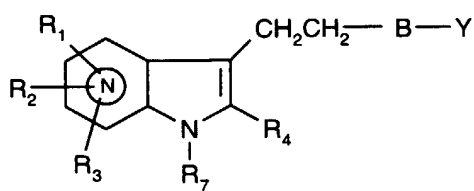
55



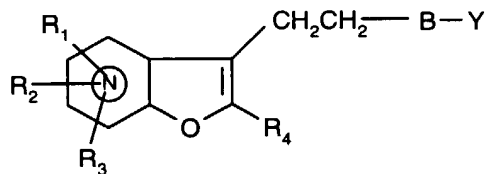
(1)



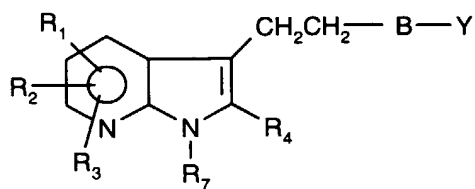
(2)



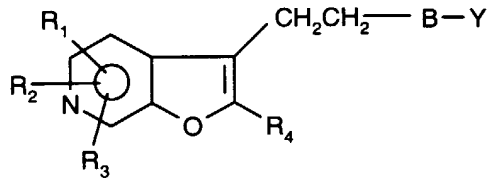
(3)



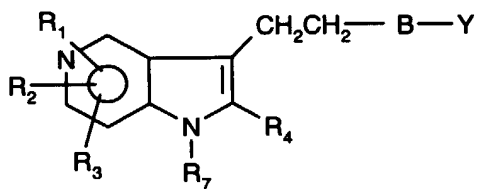
(4)



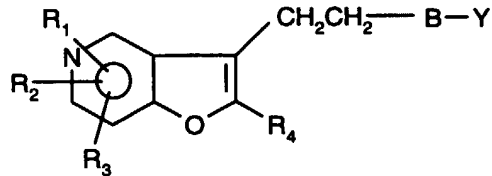
(5)



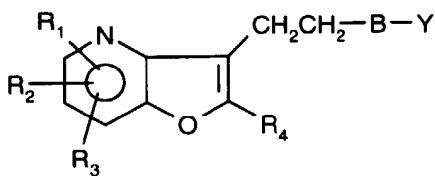
(6)



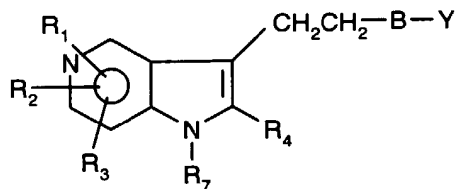
(7)



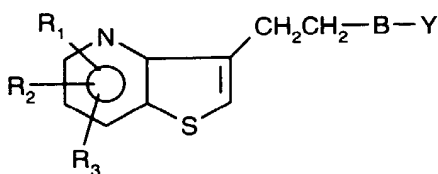
(8)



(9)



(10)

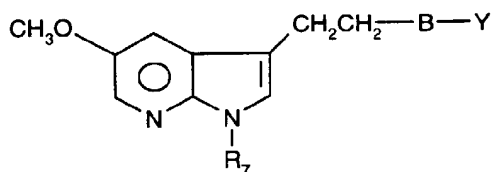


(11)

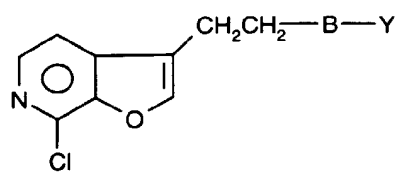
dans lesquelles  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ , A, B et Y sont tels que définis dans la formule (I).

L'invention concerne plus particulièrement les cas des composés de formules (1) à (11) dans lesquels  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent simultanément des hydrogènes ou un des substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ou  $R_4$  est un radical choisi parmi halogène, alkoxy et alkyl et les autres substituants  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  ou  $R_4$  restants sont des hydrogènes.

Par exemple, l'invention concerne les cas particuliers des composés de formule (I) répondant aux formules (12) et (13) suivantes :



(12)



(13)

dans lesquelles  $R_7$ , B et Y sont tels que définis dans la formule (I).

De façon particulière, les radicaux alkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle et hexyle,

les radicaux alkoxy présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy et hexyloxy,

les halogènes présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi le brome, le chlore, le fluor et l'iode,

les cycloalkyles présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclooctyle ;

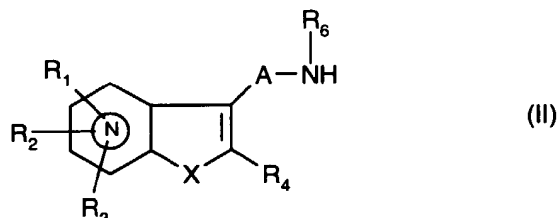
et les groupements alkylène présents dans la formule (I) peuvent être choisis parmi méthylène, éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène et hexaméthylène.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les

composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, les acides chlorydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique et citrique.

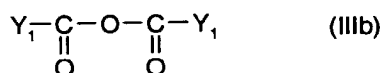
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition avec les composés de l'invention, on peut citer à titre d'exemples et de façon non limitative, les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert-butylamine, la dicyclohexylamine et l'arginine.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub> tels que définis dans la formule (I), on fait réagir une amine de formule (II) :



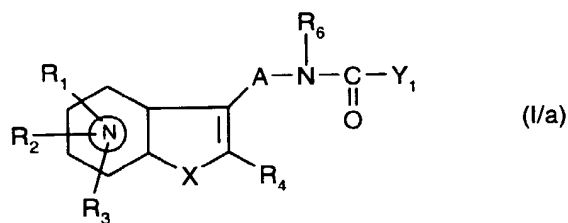
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, A et X sont tels que définis dans la formule (I)

- soit avec un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :

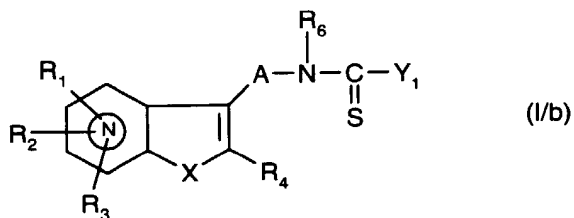


l'anhydride (IIIb) pouvant être mixte ou symétrique,

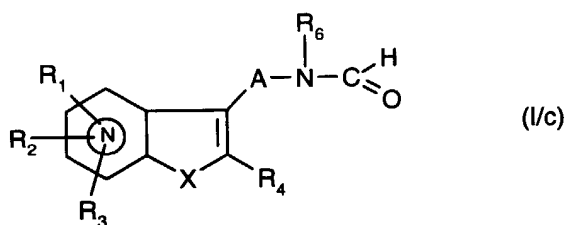
dans lesquelles Y<sub>1</sub> est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène afin d'obtenir les composés de formule (I/a) :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, A, Y<sub>1</sub> et X sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/a) qui est ensuite soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule (1/b) :



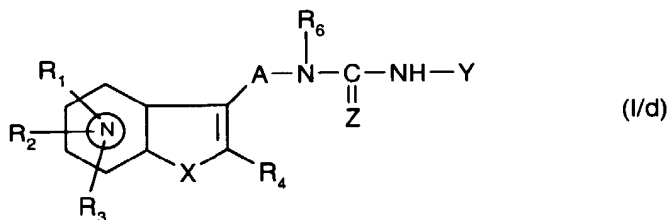
10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A,  $Y_1$  et X sont tels que définis précédemment,  
- soit avec l'acide formique pour obtenir un composé de formule (I/c) :



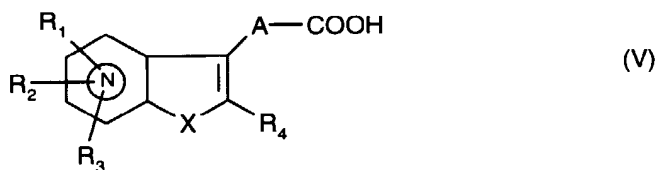
25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A et X sont tels que définis précédemment,  
- soit avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle Y et Z sont tels que définis dans la formule (I) afin d'obtenir les composés de formule (I/d) :



45 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A, X, Y et Z sont tels que définis précédemment,  
et caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement  $B_3$  tel que défini dans la formule (I) on fait réagir  
un composé de formule (V) :

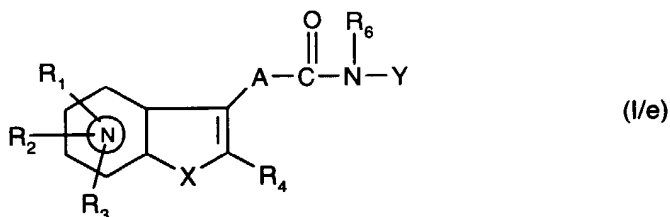


55 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , A et X sont tels que définis dans la formule (I) avec une amine de formule (VI) :

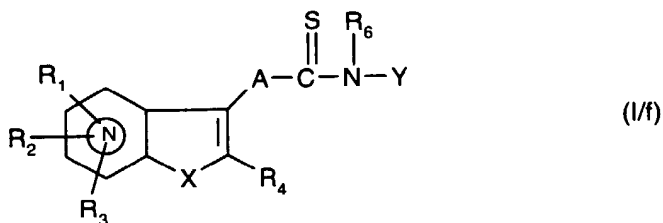




dans laquelle  $\text{R}_6$  et Y sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir le composé de formule (I/e) :



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$ , A, X et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/e) qui sont soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule (I/f) :



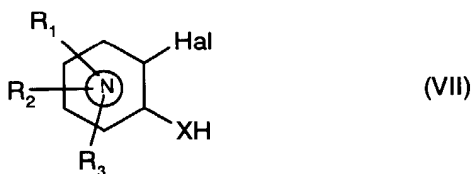
dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$ , A, X et Y sont tels que définis précédemment, étant entendu que, lorsque  $\text{R}_7$  tel que défini dans la formule (I) représente un groupement de formule -A-B-Y tel que défini dans la formule (I), le procédé de préparation est analogue à celui décrit ci-dessus, les réactifs de formule (IIIa), (IIIb) et (IV) et l'acide formique d'une part ou (VI) d'autre part réagissant respectivement sur des groupements de formule -A-NH- $\text{R}_6$  ou -A-COOH, fixés en position 1 de l'hétérocycle pyrrolopyridine présent dans la formule (1),

les composés de formule (I) obtenus pouvant être :

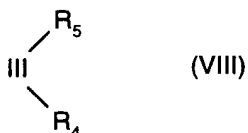
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également l'obtention des composés de formule (I/g), cas particuliers des composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_6$  est différent de l'hydrogène par alkylation d'un composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_6$  est un hydrogène.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on condense un composé de formule (VII)



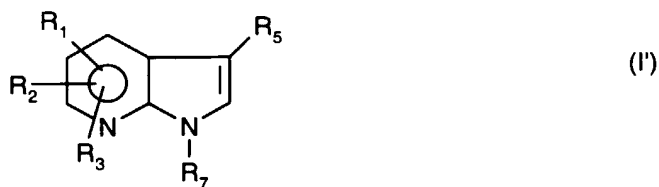
10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule (VIII) :



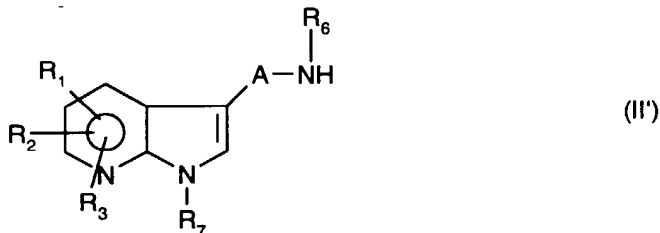
20 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I), les composés de formule (I) obtenus pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- 25 - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

30 Par exemple, l'invention concerne le procédé de préparation des composés de formule (I') :

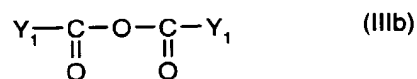


40 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_7$  sont tels que définis dans la formule (I) caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement  $B_1$  ou  $B_2$  tels que définis dans la formule (I), on fait réagir une amine de formule (II') :

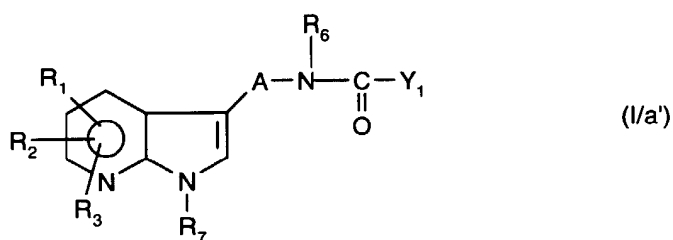


55 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et A sont tels que définis dans la formule (I)

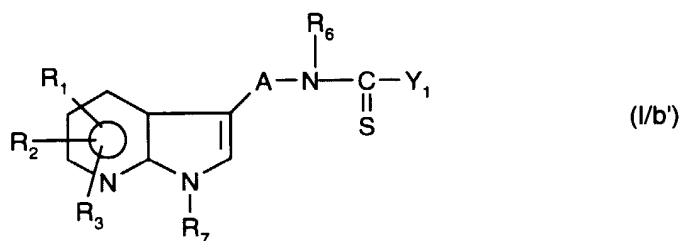
- soit avec un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :



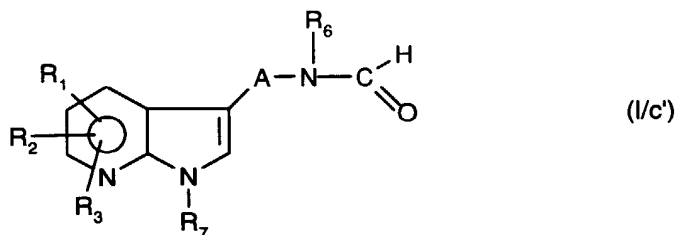
l'anhydride (IIIb) pouvant être mixte ou symétrique,  
dans lesquelles  $\text{Y}_1$  est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène afin d'obtenir les  
composés de formule (I/a') :



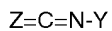
dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ , A et  $\text{Y}_1$  sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a') qui est ensuite soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule  
(I/b') :



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ , A et  $\text{Y}_1$  sont tels que définis précédemment  
- soit avec l'acide formique pour obtenir un composé de formule (I/c') :

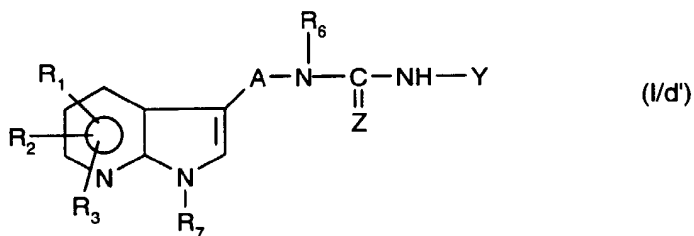


dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et A sont tels que définis précédemment,  
- soit avec un composé de formule (IV) :

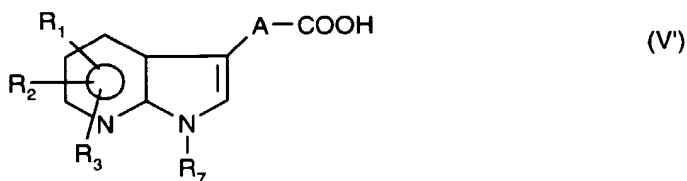


(IV)

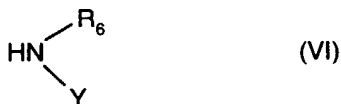
dans laquelle Y et Z sont tels que définis dans la formule (I) afin d'obtenir les composés de formule (I/d') :



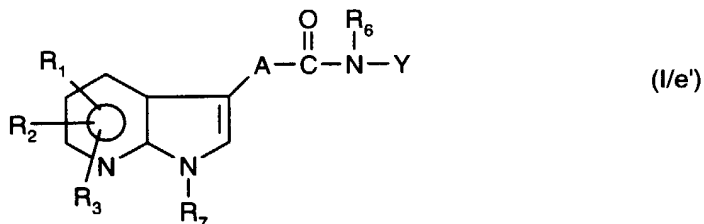
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A, Y et Z sont tels que définis précédemment, et caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement  $B_3$  tel que défini dans la formule (I) on fait réagir un composé de formule (V') :



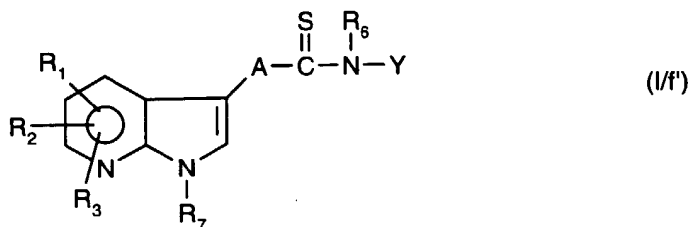
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  et A sont tels que définis dans la formule (I) avec une amine de formule (VI) :



dans laquelle  $R_6$  et Y sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir le composé de formule (I/e') :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ , A et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/e') qui sont soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule (I/f') :



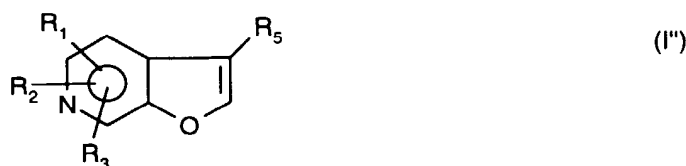
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, A et Y sont tels que définis précédemment,  
les composés de formule (I/a'), (I/b'), (I/c'), (I/d'), (I/e') et (I/f') formant l'ensemble des composés de formule (I'),  
composés de formule (I') qui sont, le cas échéant

- 15
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
  - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
  - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20

L'invention concerne également l'obtention des composés de formule (I/g'), cas particuliers des composés de formule (I') dans lesquels R<sub>6</sub> est différent de l'hydrogène par alkylation d'un composé de formule (I/h'), cas particulier des composés de formule (I') dans lesquels R<sub>6</sub> est un hydrogène.

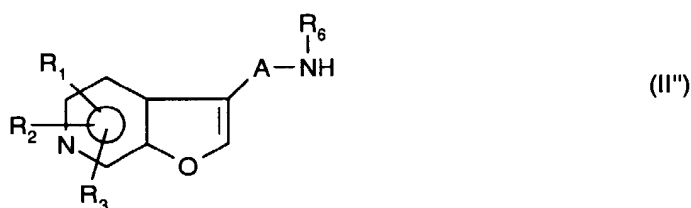
Par exemple, l'invention concerne le procédé de préparation des composés de formule (I'') :

25



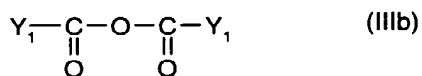
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis dans la formule (I)  
caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub> tels définis dans la formule (I), on fait réagir une  
amine de formule (II'') :

35

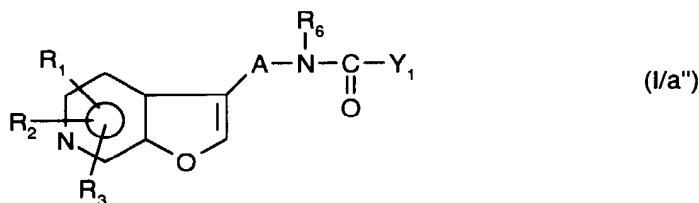


dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et A sont tels que définis dans la formule (I) soit avec un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :

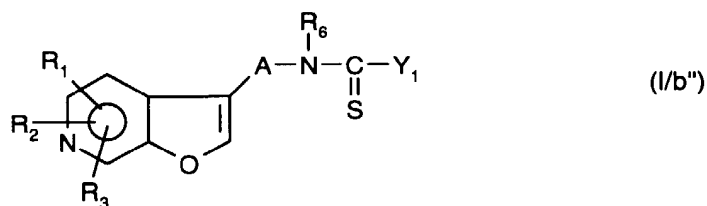
50



l'anhydride (IIIb) pouvant être mixte ou symétrique,  
 dans lesquelles  $Y_1$  est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène afin d'obtenir les composés de formule (I/a") :

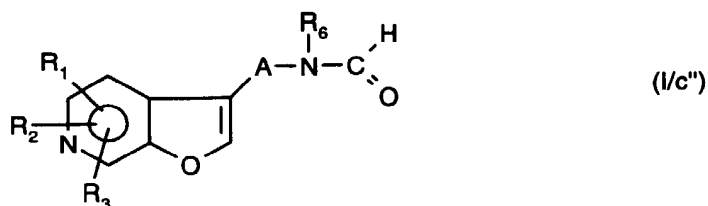


15 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A et  $Y_1$  sont tels que définis précédemment,  
 composé de formule (I/a) qui est ensuite soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule (I/b") :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A et  $Y_1$  sont tels que définis précédemment,

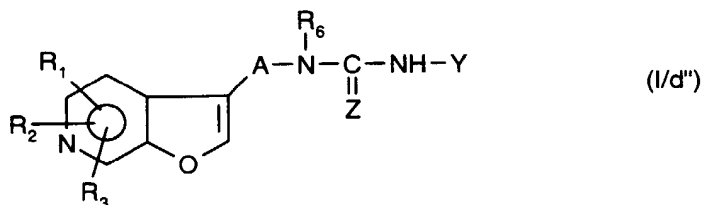
30 - soit avec l'acide formique pour obtenir un composé de formule (I/c") :



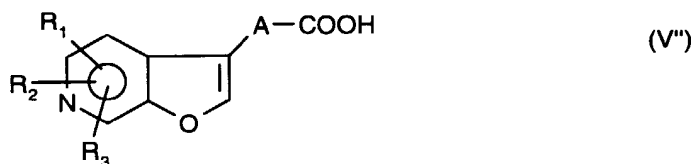
45 - dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$  et A sont tels que définis précédemment,  
 - soit avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle Y et Z sont tels que définis dans la formule (I) afin d'obtenir les composés de formule (I/d") :



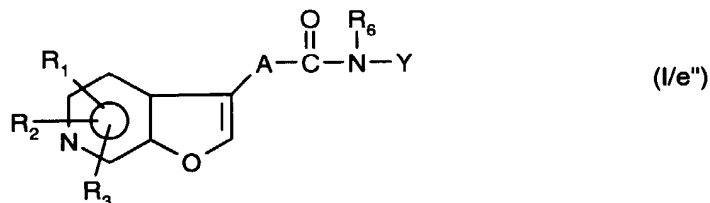
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A, Y et Z sont tels que définis précédemment, et caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement  $B_3$  tel que défini dans la formule (I), on fait réagir un composé de formule (V'') :



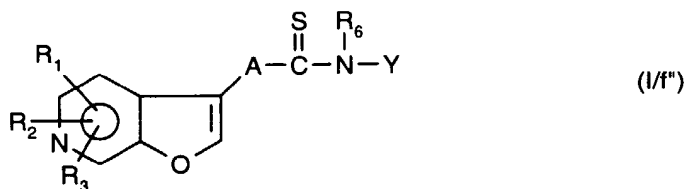
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et A sont tels que définis dans la formule (I) avec une amine de formule (VI) :



20 dans laquelle  $R_6$  et Y sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir le composé de formule (I/e'') :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/e'') qui sont soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule (I/f'') :

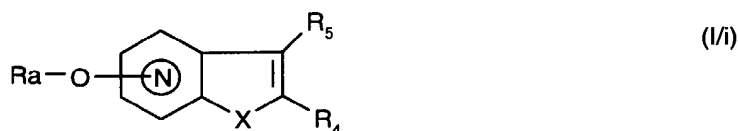


45  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A, X et Y sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/a''), (I/b''), (I/c''), (I/d''), (I/e'') et (I/f'') formant l'ensemble des composés de formule (I'') composés de formule (I'') qui sont, le cas échéant

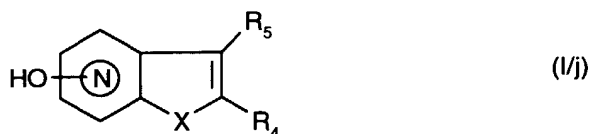
- purifiés suivant un ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

55 L'invention concerne également l'obtention des composés de formule (I/g''), cas particuliers des composés de formule (I'') dans lesquels  $R_6$  est différent de l'hydrogène par alkylation d'un composé de formule (I/h''), cas particulier des composés de formule (I'') dans lesquels  $R_6$  est un hydrogène.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



10 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis dans la formule (I) par greffage du radical Ra sur un composé de formule (I/j) :



20 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/j) qui sont, le cas échéant

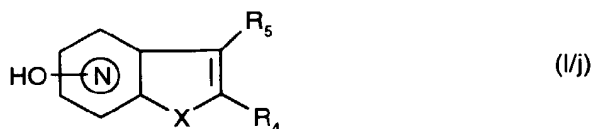
- 25
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
  - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
  - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Le greffage du radical Ra est par exemple réalisé en utilisant un composé de formule (VII) :



dans laquelle Ra est tel que défini précédemment et W représente un halogène ou un groupement partant.

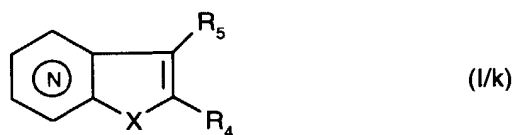
Les composés de formule (I/j) :



dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis dans la formule (I) peuvent être obtenus par décarboxylation du composé alkoxyté correspondant.

45 La décarboxylation mentionnée ci-dessus peut-être réalisée par exemple par action du  $BBr_3$  ou d'un mélange  $AlX_3$ ,  $R_b$  SH dans lequel X" est un halogène et  $R_b$  est un alkyl.

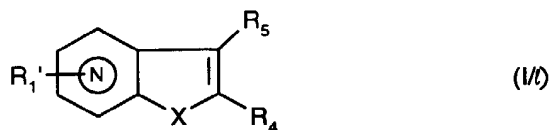
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis dans la formule (I), par traitement acide d'un composé de formule (I/ℓ),



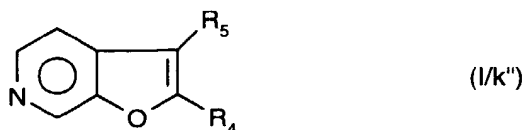
cas particulier des composés de formule (I) :



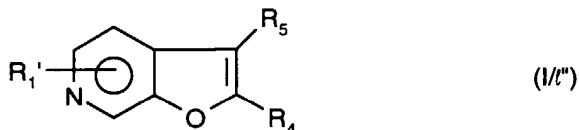
10 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis précédemment et  $R_{1'}$  est un atome d'halogène, composés de formule (I/k) qui sont, le cas échéant

- 15
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
  - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
  - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I/k'), cas particulier des composés de formule (I) :



30 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la formule (I), par traitement acide d'un composé de formule (I/l''), cas particulier des composés de formule (I) :

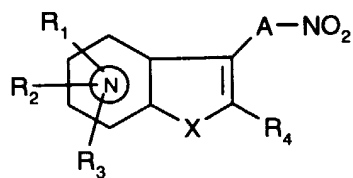


40 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis précédemment et  $R_{1'}$  est un atome d'halogène, composés de formule (I/k'') qui sont, le cas échéant

- 45
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
  - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
  - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

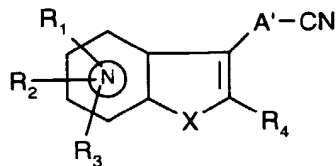
50 Les matières premières utilisées dans les procédés décrits ci-dessus sont soit commerciales, soit accessibles à l'homme du métier d'après la littérature et d'après les exemples de préparation données ci-après.

Les composés de formule (II) sont accessibles, par exemple, à l'homme du métier par réduction d'un composé nitré de formule (II/a) :



(II/a)

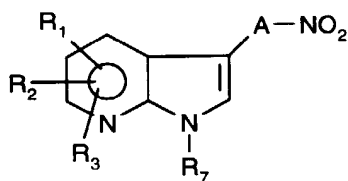
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , A et X sont tels que définis dans la formule (I) ou par hydrogénation d'un composé de formule (II/b) :



(II/b)

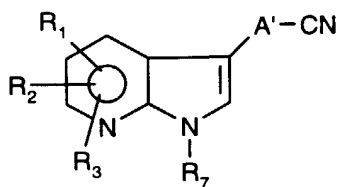
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et X sont tels que définis dans la formule (I) et A' représente une chaîne ( $C_1$  -  $C_5$ )alkylène non substituée ou substituée par un ou plusieurs alkyls.

Les composés de formule (II') sont ainsi accessibles, par exemple, à l'homme du métier par réduction d'un composé nitré de formule (II/a') :



(II/a')

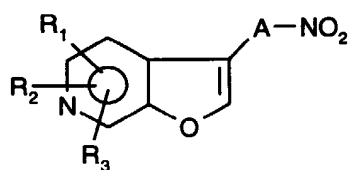
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$  et A sont tels que définis dans la formule (I) ou par hydrogénation d'un composé de formule (II/b') :



(II/b')

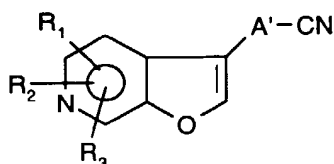
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_7$  sont tels que définis dans la formule (I) et A' représente une chaîne ( $C_1$  -  $C_5$ )alkylène non substituée ou substituée par un ou plusieurs alkyls.

Les composés de formule (II'') sont accessibles, par exemple, à l'homme du métier par réduction d'un composé nitré de formule (II/a'') :



(II/a'')

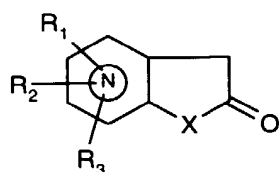
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et A sont tels que définis dans la formule (I) ou par hydrogénation d'un composé de formule (II/b'') :



(II/b'')

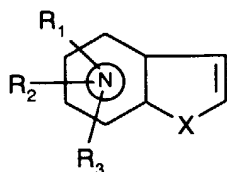
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I) et A' représente une chaîne ( $C_1$  -  $C_5$ ) alkylène non substituée ou substituée par un ou plusieurs alkyls.

Les composés de formule (II/a) sont par exemple aisément accessibles lorsque  $R_4$  est un hydrogène par réduction d'un composé de formule (II/c) :



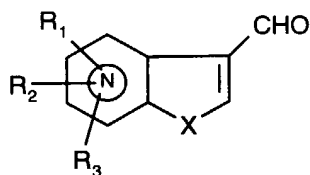
(II/c)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir un composé de formule (II/d) :



(II/d)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis précédemment, qui est ensuite mis en réaction avec le N,N-diméthyl formamide pour obtenir le composé de formule (II/e) :



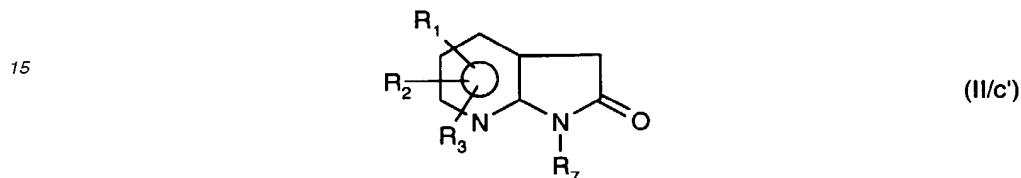
(II/e)

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , et X sont tels que définis précédemment,  
qui est ensuite soumis à l'action du composé nitré de formule (II/f) :

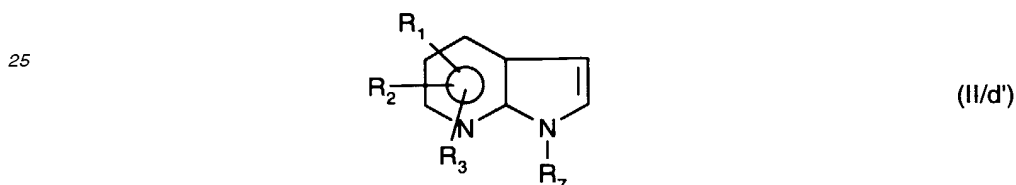


dans laquelle  $A_2$  est un radical ( $C_1-C_5$ )alkyl non substitué ou substitué par un ou plusieurs alkyls pour obtenir après une éventuelle hydrogénation un composé de formule (II/a) tel que défini précédemment.

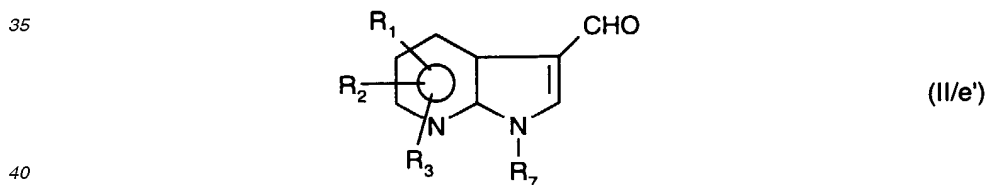
10 Les composés de formule (II/a') sont par exemple aisément accessibles par réduction d'un composé de formule (II/c') :



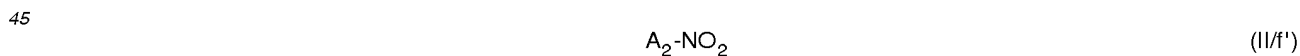
20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_7$  sont tels que définis dans la formule (I) pour obtenir un composé de formule (II/d') :



30 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_7$  sont tels que définis précédemment,  
qui est ensuite mis en réaction avec le N,N-diméthylformamide pour obtenir le composé de formule (II/e') :



40 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_7$  sont tels que définis précédemment,  
qui est ensuite soumis à l'action du composé nitré de formule (II/f') :

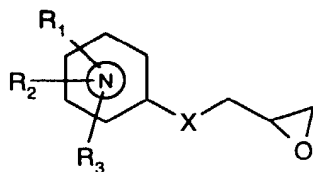


dans laquelle  $A_2$  est un radical ( $C_1-C_5$ )alkyl non substitué ou substitué par un ou plusieurs alkyls pour obtenir après une éventuelle hydrogénation un composé de formule (II/a') tel que défini précédemment.

50 Les composés de formule (II/b), lorsque A représente un éthylène, sont également aisément accessibles à l'homme du métier par cyclisation d'un composé de formule (II/g) :

55

5

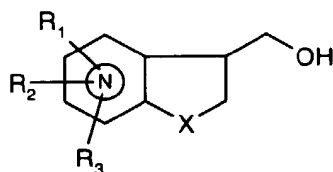


(II/g)

10

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis dans la formule (I),  
pour obtenir un composé de formule (II/h) :

15

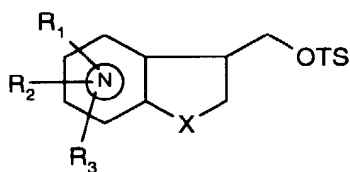


(II/h)

20

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis précédemment,  
qui est ensuite soumis à l'action du chlorure de tosylé pour obtenir un composé de formule (II/i) :

25

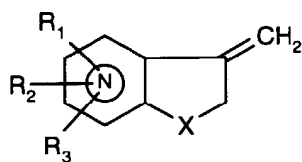


(II/i)

30

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis précédemment et Ts représente un groupement tosylé, qui est  
ensuite mis en réaction avec le 1,4-diazacyclo[2-2-2]octane pour obtenir un composé de formule (II/j) :

35

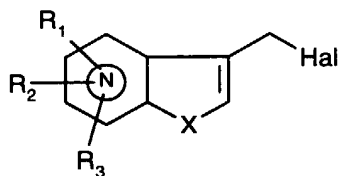


(II/j)

40

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis précédemment,  
qui est ensuite halogéné pour obtenir un composé de formule (II/k) :

45

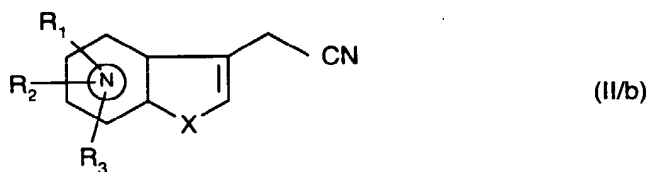


(II/k)

50

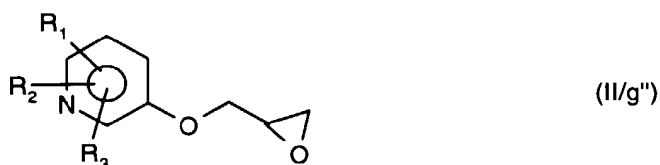
55

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène, dont on  
prépare le dérivé cyano de formule (II/b) correspondant dans lequel A représente une chaîne éthylène :

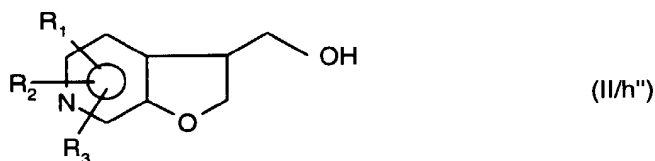


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $X$  sont tels que définis précédemment.

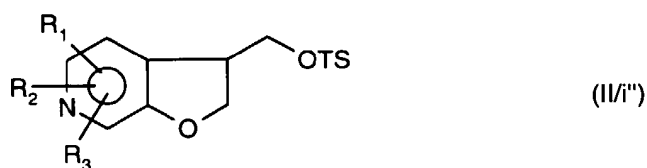
Les composés de formule (II/b"), lorsque A représente un éthylène, sont par exemple aisément accessibles à l'homme du métier par cyclisation d'un composé de formule (II/g") :



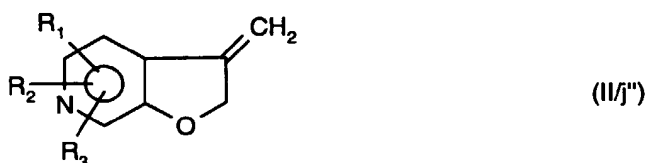
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule (I), pour obtenir un composé de formule (II/h") :



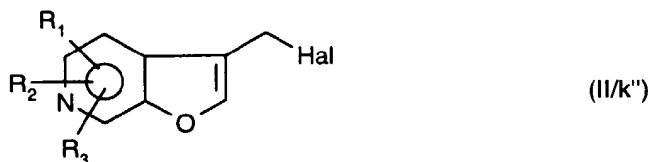
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis précédemment, qui est ensuite soumise à l'action du chlorure de tosylate pour obtenir un composé de formule (II/5') :



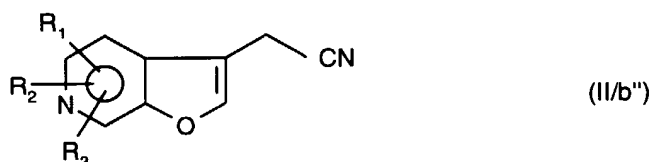
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment et  $Ts$  représente un groupement tosyle, qui est ensuite mis en réaction avec le 1,4-diazacyclo[2-2-2]octane pour obtenir un composé de formule (II') :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment, qui est ensuite halogéné pour obtenir un composé de formule  $(II/k'')$  :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment et Hal représente un atome d'halogène, dont on prépare le dérivé cyano de formule (II/b'') correspondant dans lequel A représente une chaîne éthylène :



20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis précédemment.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes pour le clinicien.

Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.

25 L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils n'étaient pas toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation. Les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, du psoriasis, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, 30 de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement anticancéreux.

35 Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

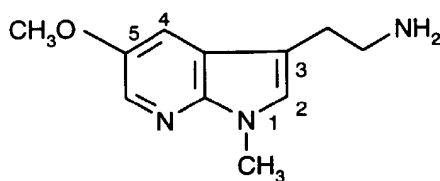
Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

40 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I), ou un de ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

45 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per. ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

50 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g par 24 heures, plus particulièrement entre 1 à 100 mg, par exemple entre 1 à 10 mg.

Les exemples suivants illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

PREPARATION 1 : 3-(2-AMINOETHYL)-5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO [2,3-*b*]PYRIDINE**Stade A : 1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

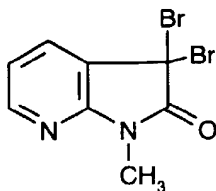
La pyrrolo[2,3-*b*]pyridine (2.00 g, 16.93 mmol) est dissous dans le diméthylformamide (DMF) (15.0 cm<sup>3</sup>), sous atmosphère d'argon. On additionne à 0°C sur une période de 30 min l'hydrure de sodium (60 % dans l'huile) (0.96 g, 40.0 mmol, 1.5 eq). Après 30 min d'agitation à 0°C, l'iodométhane (1.49 cm<sup>3</sup>, 24.02 mmol, 1.5 eq) est additionné goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 h. Le diméthylformamide est évaporé sous pression réduite, le produit est repris avec de l'eau et extrait avec du dichlorométhane. Une purification sur colonne de silice (Ether de pétrole (EP)) : (Acétate d'éthyle (AcOEt)) (7:3) permet d'isoler le composé du titre avec un rendement de 99 %. Ce dernier se présente sous la forme d'une huile orangée.

ANALYSE SPECTROSCOPIQUE DANS L'INFRAROUGE (IR)

(film) :  $\nu = 1597 \text{ cm}^{-1}$  (C=C, Ar)

ANALYSE SPECTROSCOPIQUE DE RMN (RMN<sup>1</sup> H(CDCl<sub>3</sub>))

$\delta$  (ppm) 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.40 (d, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 3.3 \text{ Hz}$ ), 7.01 (dd, 1H, H-5,  $J_{5-4} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{5-6} = 5.2 \text{ Hz}$ ), 7.13 (d, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 3.3 \text{ Hz}$ ), 7.85 (d, 1H, H-4,  $J_{4-5} = 7.4 \text{ Hz}$ ), 8.29 (d, 1H, H-6,  $J_{6-5} = 5.2 \text{ Hz}$ ).

**Stade B: 3,3-dibromo-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

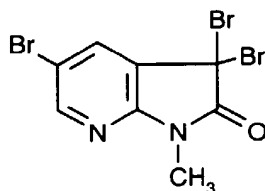
A une solution du composé obtenu au stade précédent (5.59 g, 42.3 mmol) dans le *tert*-butanol (80 cm<sup>3</sup>) est additionné le perbromate de pyridinium (40.58 g, 127.0 mmol, 3.0 eq). Le milieu est agité à température ambiante pendant 2 h. Les solvants sont concentrés par évaporation sous pression réduite, le produit brut est repris avec de l'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation on obtient un solide orangé avec un rendement de 93 %.

Point de fusion (F) : 180°C

IR (KBr) :  $\nu = 1738 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.11 (dd, 1H, H-5,  $J_{5-4} = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{5-6} = 5.2 \text{ Hz}$ ), 7.85 (d, 1H, H-4,  $J_{4-5} = 7.4 \text{ Hz}$ ), 8.27 (d, 1H, H-6,  $J_{6-5} = 5.2 \text{ Hz}$ ).



**Stade C : 3,3,5-tribromo-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

α) synthèse à partir du composé obtenu au stade B

Le composé obtenu au stade B (12.46 g, 40.7 mmol) est dissous dans le DMF (50 cm<sup>3</sup>). Après addition goutte à goutte de brome (4.17 cm<sup>3</sup>, 81.4 mmol, 2 eq), le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 15 h à température ambiante. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le produit est repris avec de l'eau puis extrait au dichlorométhane. Le solvant une fois évaporé, le solide orangé est lavé avec de l'éther de pétrole. Après séchage on obtient le composé du titre avec un rendement de 85 %.

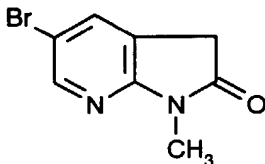
β) synthèse à partir du composé obtenu au stade A

Le composé obtenu au stade A (2.00 g, 15.1 mmol) est dissous dans le *tert*-butanol (132 cm<sup>3</sup>). Une quantité équivalente d'eau (132 cm<sup>3</sup>) est ajoutée lentement. Le brome (9.28 cm<sup>3</sup>, 81.2 mmol, 12.0 eq) est additionné goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Après 24 h d'agitation à température ambiante, le *tert*-butanol est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le mélange est repris avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> jusqu'à pH neutre, puis filtré. Après séchage on obtient le composé du titre avec un rendement de 91 %.

F = 210°C

IR (KBr) : ν = 1747 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.95 (d, 1H, H-4, J<sub>4-6</sub> = 2.2 Hz), 8.31 (d, 1H, H-6, J<sub>6-4</sub> = 2.2 Hz).

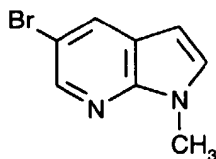
**Stade D : 5-bromo-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Le composé obtenu au stade précédent (0.327 g, 0.85 mmol) est dissous dans l'acide acétique (8 cm<sup>3</sup>). On additionne à température ambiante et sous argon du zinc (4.3 g, 8.5 mmol, 10 eq). Après 30 min d'agitation à la même température, le milieu réactionnel est filtré puis évaporé sous pression réduite. Le produit brut est extrait avec de l'acétate d'éthyle à pH neutre puis purifié sur colonne de silice (EP : AcOEt, 7 : 3). Le composé du titre est obtenu avec un rendement de 98 % sous la forme d'un solide orangé.

F = 149°C

IR (KBr) : ν = 1713 cm<sup>-1</sup> (C=O).

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ = 3.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.59 (s, 1H, H-4), 8.25 (s, 1H, H-6).

**Stade E: 5-bromo-1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

A 2 g (8.81 mmol) du composé obtenu au stade précédent en solution dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane (THF) anhydre, sont additionnés goutte à goutte 26.4 cm<sup>3</sup> (52.85 mmol - 6 eq) de complexe borane diméthylsulfure en solution dans le THF (2M). Après 2 h à reflux, le solvant est évaporé et le brut réactionnel est repris par 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et 30 cm<sup>3</sup> d'HCl 2N. Après 30 min à reflux, le méthanol est évaporé puis le milieu est neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de soude. Le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape d'oxydation.

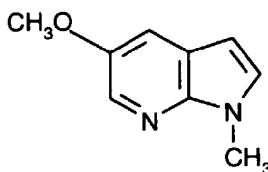
4.72 g (17.61 mmol) de dihydrate d'acétate de manganèse (III) sont mis en suspension dans 77 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. A cette suspension est additionné le brut réactionnel précédent en solution dans 81 cm<sup>3</sup> d'acide acétique glacial. Après 1 h à 75°C, le solvant est évaporé. Le milieu est hydrolysé, neutralisé avec une solution saturée de bicarbonate de soude puis extrait à l'acétate d'éthyle, séché sur sulfate de magnésium et concentré. Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle (1.38 g).

Rendement : 74 %

F = 48°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3015 cm<sup>-1</sup> (C=C),  $\nu$  = 1575 cm<sup>-1</sup> (C=C)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.39 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 3,3 Hz, H-3), 7.18 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 3.3 Hz, H-2), 8.01 (d, 1H, J<sub>4,6</sub> = 2.2 Hz, H-4), 8.34 (d, 1H, J<sub>6,4</sub> = 2.2 Hz, H-6).

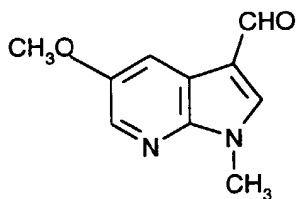
**Stade F : 1-méthyl-5-méthoxy-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

A 1.37 g (6.49 mmol) du composé obtenu au stade précédent en solution dans 23.6 cm<sup>3</sup> de méthanol et 36.5 cm<sup>3</sup> de DMF anhydre, sont additionnés 18.6 g (344.02 mmol) de méthylate de sodium et 1.86 g (12.98 mmol) de bromure de cuivre. Après 1 h à reflux, les solvants sont éliminés sous vide et le brut réactionnel est hydrolysé par 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique (6N). Le produit est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Après purification sur colonne de silice (éluant : AcOEt : EP, 1 : 1), on obtient 930 mg de produit attendu sous forme d'un liquide jaune.

Rendement : 88 %

IR (NaCl) :  $\nu$  = 3100 cm<sup>-1</sup> (C=C),  $\nu$  = 1590 cm<sup>-1</sup> (C=C)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.36 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 3.3 Hz, H-3), 7.15 (d, 1H, J<sub>2,3</sub> = 3.3 Hz, H-2), 7.41 (d, 1H, J<sub>4,6</sub> = 2.7 Hz, H-4), 8.12 (d, 1H, J<sub>6,4</sub> = 2.7 Hz, H-6).

**Stade G : 3-formyl-5-méthoxy-1-méthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

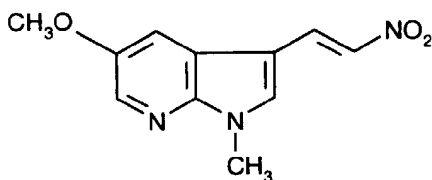
A 20.6 cm<sup>3</sup> de DMF refroidis à 0°C, sont additionnés lentement sans augmentation de température 1.09 cm<sup>3</sup> (1.80 g - 11.73 mmol) d'oxychlorure de phosphore puis toujours goutte à goutte 1.73 g (10.67 mmol) du composé obtenu au stade précédent en solution dans 17 cm<sup>3</sup> de DMF. Après 15 min à 80°C, le solvant est évaporé, le brut réactionnel est hydrolysé à l'eau, neutralisé avec une solution de soude (50 %) puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. Après purification sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt) puis recristallisation dans un mélange cyclohexane/isopropanol (60 cm<sup>3</sup> / 5 cm<sup>3</sup>), l'aldéhyde du titre est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 71 %

F = 105 - 106°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3100 cm<sup>-1</sup> (C=C),  $\nu$  = 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.79 (s, 1H, H-2), 8.06 (d, 1H, J<sub>4-6</sub> = 2.9 Hz, H-4), 8.19 (d, 1H, J<sub>6-4</sub> = 2.9 Hz, H-6), 9.95 (s, 1H, CHO).

**Stade H : 5-méthoxy-1-méthyl-3-(2-nitrovinyl)-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

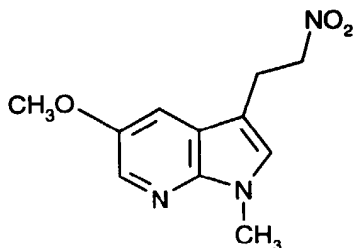
1.44 g (7.55 mmol) du composé obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 36 cm<sup>3</sup> de nitrométhane. 1.16 g (18.93 mmol) d'acétate d'ammonium sec y sont additionnés puis le mélange est maintenu à 120°C pendant 3 h 30. Après refroidissement total, le produit est précipité dans le milieu et est alors filtré sur verre fritté, lavé à l'éther plusieurs fois. On obtient 1.47 g d'un solide jaune.

Rendement : 83 %

F = 185°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 1610 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.49 (d, 1H, J<sub>4-6</sub> = 2.6 Hz, H-4), 7.63 (s, 1H, H-2), 7.65 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH), 8.20 (d, 1H, J = 14.2 Hz, CH), 8.21 (d, 1H, J<sub>6-4</sub> = 2.6 Hz, H-6).

**Stade I : 5-méthoxy-1-méthyl-3(2-nitroéthyl)pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

A 100 mg ( $4.29 \cdot 10^{-4}$  mmol) du composé obtenu au stade précédent en solution dans  $7.8 \text{ cm}^3$  de chloroforme et  $2.7 \text{ cm}^3$  d'isopropanol, sont additionnés 215 mg de silice (230 - 400 mesh) puis par portions 40 mg (1.07 mmol) de borohydrure de sodium. Après 30 min à température ambiante, 40 mg (1.07 mmol) de borohydrure de sodium sont à nouveau additionnés. Après 30 min, le mélange est filtré sur célite. Le filtrat est concentré puis purifié sur colonne de gel de silice (éluant: AcOEt : EP, 1 : 1). On obtient 65 mg de produit attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Rendement : 64 %

F = 59 - 60°C

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.43 (t, 2H, J = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.63 (t, 2H, J = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.02 (s, 1H, H-2), 7.32 (d, 1H,  $J_{4-6} = 2.9$  Hz, H-4), 8.13 (d, 1H,  $J_{6-4} = 2.9$  Hz, H-6).

#### Stade J : 3-(2-aminoéthyl)-5-méthoxy-1-méthyl-pyrrolo[2,3-b]pyridine

$\alpha$ ) synthèse à partir du composé du stade I

50 mg ( $2.12 \cdot 10^{-4}$  mmol) du composé obtenu au stade précédent sont dissous dans  $1 \text{ cm}^3$  de méthanol. Après addition de 10 mg de nickel de Raney, le système est maintenu sous pression d'hydrogène à 60°C pendant 2,5 h. Après refroidissement, le nickel est filtré sur célite, rincé au dichlorométhane. Le filtrat est concentré et on obtient 40 mg d'amine attendue sous forme d'huile. Le produit est engagé dans les étapes suivantes sans purification.

Rendement : 92 %

IR (NaCl) :  $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

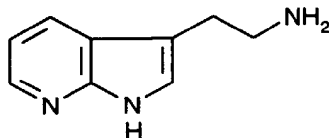
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.56 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.84 (t, 2H, J = 6.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.00 (t, 2H, J = 6.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.00 (s, 1H, H-2), 7.38 (d, 1H,  $J_{4-6} = 2.8$  Hz, H-4), 8.11 (d, 1H,  $J_{6-4} = 2.8$  Hz, H-6).

$\beta$ ) synthèse à partir du composé du stade H

A 90 mg (2.36 mmol) d'hydruure double de lithium et d'aluminium en suspension dans  $2 \text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane anhydre sont additionnés 100 mg ( $4.29 \cdot 10^{-4}$  mmol) du composé obtenu au stade H en solution dans  $4 \text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane et  $4 \text{ cm}^3$  de dioxane. Dès la fin de l'addition la totalité du produit de départ est consommée. L'excès d'hydruure est détruit par addition progressive de  $0.09 \text{ cm}^3$  d'eau,  $0.09 \text{ cm}^3$  de solution de soude à 15 % et  $0.27 \text{ cm}^3$  d'eau. Après 15 min, le précipité est filtré, lavé au dichlorométhane. Le filtrat est concentré et on obtient 70 mg d'amine sous forme d'huile et est engagé dans les étapes suivantes de synthèse sans purification.

Rendement : 79 %

#### PREPARATION 2 : 3-(2-AMINOETHYL)-1H-PYRROLO[2,3-b]PYRIDINE



préparation 2

#### Stade A : 3-(2-nitrovinyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

En procédant comme dans la préparation 1 mais en partant du stade H et en utilisant la 3-formyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine (Verbiscar A.J., *J. Med. Chem.*, **15**, 1972, 149-152) comme produit de départ.

Rendement : 88 %

F = décomposition > 255°C

IR (KBr) :  $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$  (NH) ;  $\nu = 1615 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.26 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 4.7$  Hz,  $J_{5,6} = 8.1$  Hz, H-5), 8.07 (d, 1H, J = 13.5 Hz, CH), 8.37 (d+s, 3H, J = 13.5 Hz, CH + H-6 + H-2), 8.49 (d, 1H,  $J_{5-4} = 8.1$  Hz, H-4), 12.7 (s large, 1H, NH).

#### Stade B : 3-(2-nitroéthyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Rendement : 61 %

F = 145°C

IR (KBr) :  $\nu = 3300 - 2500 \text{ cm}^{-1}$  (NH);  $\nu = 1525 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.49 (t, 1H, J = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 (t, 1H, J = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.13 (dd, 1H,  $J_{5-4} = 7.8$  Hz,  $J_{5-6} = 4.6$  Hz, H-5), 7.23 (s, 1H, H-2), 7.92 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1.3$  Hz,  $J_{4-5} = 7.8$  Hz, H-4), 8.35 (dd, 1H,  $J_{6-4} = 1.3$  Hz,  $J_{6-5} = 4.6$  Hz,

H-6), 10.25 (s large, 1H, NH).

### Stade C : 3-(2-aminoéthyl)-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

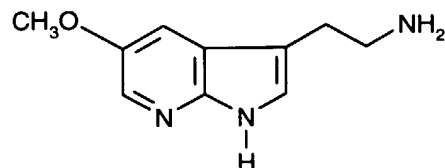
Rendement : quantitatif

Huile

IR (NaCl) :  $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  1.70 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.69 - 2.84 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 7.00 (dd, 1H,  $J_{5-4} = 7.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{5-6} = 4.7 \text{ Hz}$ , H-5), 7.21 (s, 1H, H-2), 7.92 (dd, 1H,  $J_{4-6} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{4-5} = 7.8 \text{ Hz}$ , H-4), 8.16 (dd, 1H,  $J_{6-4} = 1.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{6-5} = 4.7 \text{ Hz}$ , H-6), 11.29 (s large, 1H, NH).

### PREPARATION 3 : 3-(2-AMINOETHYL)-5-METHOXY-1 H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE



préparation 3

### Stade A: 3,3,5-tribromo-2-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

A température ambiante, le brome ( $54 \text{ cm}^3$  ; 1,05 mol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 1H-pyrrolo [2,3-*b*]pyridine (10 g ; 0.084 mol) dans le t-butanol ( $660 \text{ cm}^3$ ) et l'eau ( $660 \text{ cm}^3$ ). Après 19 h d'agitation, le t-butanol est évaporé, la phase aqueuse résiduelle est alcalinisée par une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium. Le produit désiré est récupéré par filtration et après séchage sous vide en présence de pentoxyde de phosphore 26.7 g d'un solide marron, le composé du titre est obtenu.

Rendement : 85 %

F =  $157^\circ\text{C}$

IR (KBr) :  $\nu = 3300 - 3000 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}_2$ ),  $\nu = 1746 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.98 (d, 1H,  $J_{4-6} = 2.7 \text{ Hz}$ , H-4), 8.33 (d, 1H,  $J_{6-4} = 2.7 \text{ Hz}$ , H-6), 10.39 (s, 1H, NH)

### Stade B: 5-bromo-2-oxo-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

Sous argon et à température ambiante, du zinc en poudre (8.8 g ; 135 mmol) est ajouté, portion par portion, à une solution du composé obtenu au stade précédent (5 g ; 13.5 mmol) dans l'acide acétique ( $100 \text{ cm}^3$ ). Après 3 h de forte agitation, le milieu réactionnel est hydrolysé par l'eau et extrait trois fois par l'acétate d'éthyle. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , la phase organique est évaporée et coévaporée avec du toluène. Le résidu solide est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH, 95:5), ce qui permet d'obtenir le composé du titre sous forme de solide orangé (2.2 g).

Rendement : 76 %

F =  $250^\circ\text{C}$

IR (KBr) :  $\nu$  :  $3300-3000 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $\nu$  :  $1728 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  4.10 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.67 (d, 1H,  $J_{4-6} = 2.3 \text{ Hz}$ , H-4), 8.07 (d, 1H,  $J_{6-4} = 2.3 \text{ Hz}$ , H-6), 11.06 (s, 1H, NH).

### Stade C: 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine

Sous atmosphère d'argon et en milieu anhydre, une solution 1,0 M de complexe borohydrure-tétrahydrofurane dans le tétrahydrofurane ( $37,6 \text{ cm}^3$  ; 37,6 mmol) est additionnée goutte à goutte au composé obtenu au stade précédent (2 g ; 9,4 mmol) en suspension dans le tétrahydrofurane ( $50 \text{ cm}^3$ ) à  $0^\circ\text{C}$ . La réaction est agitée 35 min à température ambiante et évaporée à sec. Le résidu est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 N et chauffé jusqu'à dissolution complète du solide. Après refroidissement, la solution est alcalinisée par une solution aqueuse de soude 6 N et extraite par l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu mis en solution dans l'acide acétique ( $20 \text{ cm}^3$ ) est ajouté à température ambiante à une suspension d'acétate de manganèse (III) dihydraté (4,1 g ; 15.28 mmol) dans l'acide acétique ( $20 \text{ cm}^3$ ). Après 45 min d'agitation à  $75^\circ\text{C}$ , la solution est évaporée à sec et coévaporée avec du toluène ; le résidu, repris dans l'eau, est alcalinisé par une solution

aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Après extraction par l'acétate d'éthyle (4 fois), les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP : AcOEt, 6:1) pour donner 920 mg d'un solide légèrement jaune.

Rendement : 50 %

F = 176°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3300-3000  $\text{cm}^{-1}$  (NH)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6.39 (d, 1 H,  $J_{3,2}$  = 2.9 Hz, H-3), 7.30 (d, 1 H,  $J_{2,3}$  = 2.9 Hz, H-2), 8.01 (d, 1 H,  $J_{4,6}$  = 2.2 Hz, H-4), 8.29 (d, 1 H,  $J_{6,4}$  = 2.2 Hz, H-6), 10.9 (s, 1 H, NH).

#### Stade D: 5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Un mélange du composé obtenu au stade précédent (986 mg ; 5,0 mmol), de méthylate de sodium (14.3 g ; 265 mmol) et de bromure cuivreux (1.43 g ; 10.01 mmol) est mis en suspension dans le diméthylformamide (32  $\text{cm}^3$ ) et le méthanol (20  $\text{cm}^3$ ) puis chauffé à reflux pendant 2 h 30. Après évaporation des solvants, le résidu est repris dans l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle ; la phase aqueuse est ramenée à pH neutre par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N et extraite deux nouvelles fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec de l'eau, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et évaporées pour donner un solide qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 99:1). Le produit méthoxylé est obtenu sous la forme d'un solide légèrement jaune (530 mg).

Rendement : 72 %

F = 162°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3300-3000  $\text{cm}^{-1}$  (NH)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.38 (d, 1 H,  $J_{3,2}$  = 2.9 Hz, H-3), 7.28 (d, 1 H,  $J_{2,3}$  = 2.9 Hz, H-2), 7.41 (d, 1 H,  $J_{4,6}$  = 2.6 Hz, H-4), 8.06 (d, 1 H,  $J_{6,4}$  = 2.6 Hz, H-6), 10.26 (s, 1 H, NH).

#### Stade E : 3-formyl-5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Sous argon et en milieu anhydre, l'oxychlorure de phosphore (1,5  $\text{cm}^3$  ; 15.5 mmol) est ajouté goutte à goutte au diméthylformamide (20  $\text{cm}^3$ ) maintenu à 0°C. Dix minutes après, une solution du composé obtenu au stade précédent (230 mg ; 1.55 mmol) dans le diméthylformamide (5  $\text{cm}^3$ ) y est ajouté à l'aide d'une aiguille de transfert. La réaction est agitée 30 min à 0°C avant d'être chauffée progressivement jusqu'à 80°C. Après 2 h d'agitation, le mélange réactionnel est évaporé à sec et repris dans l'eau, la phase aqueuse est alcalinisée par de la soude aqueuse à 50 % et extraite par de l'acétate d'éthyle. Une fois les phases organiques lavées par l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP-AcOEt, 2 : 1, puis 1:1 puis 1 : 2). Le composé du titre est obtenu sous forme de solide jaune (113 mg).

Rendement : 41 %

F = dégradation au-dessus de 191°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3300-3000  $\text{cm}^{-1}$  (NH), 1657  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.85 (d, 1 H,  $J_{4,6}$  = 3.0 Hz, H-4), 8.04 (d, 1 H,  $J_{6,4}$  = 3.0 Hz, H-6), 8.32 (s, 1 H, H-2), 9.83 (s, 1 H, CHO), 12.50 (s, 1 H, NH).

#### Stade F : 5-méthoxy-3(2-nitrovinyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Le composé obtenu au stade précédent (260 mg ; 1.48 mmol) dans le nitrométhane (8  $\text{cm}^3$ ) est chauffé à 90°C en présence d'acétate d'ammonium (285 mg ; 3.7 mmol) pendant 3 h. Après évaporation du solvant, le composé nitrovinyle est obtenu sous forme de solide jaune (166 mg).

Rendement : 51 %

F = 231°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3300 - 3000  $\text{cm}^{-1}$  (NH),  $\nu$  = 1500  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.97 (d, 1 H,  $J_{4,6}$  = 2.7 Hz, H-4), 8.08 (d, 1 H,  $J_{6,4}$  = 2.7 Hz, H-6), 8.14 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, CH), 8.30 (s, 1 H, H-2), 8.37 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, CH), 12.57 (s, 1 H, NH).

#### Stade G : 5-méthoxy-3-(2-nitroéthyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Sous argon et en milieu anhydre, le dérivé nitrovinyle obtenu au stade précédent (155 mg ; 0.71 mmol) est mis en suspension dans l'isopropanol (14  $\text{cm}^3$ ) et le chloroforme (4.3  $\text{cm}^3$ ) en présence de silice (355 mg). Le borohydrure de sodium (140 mg ; 3.55 mmol) est ajouté portion par portion. Après 2 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite, le résidu solide est lavé plusieurs fois avec le chloroforme et l'alcool isopropylique. Le produit obtenu après l'évaporation du solvant est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH,

99:1) ; le composé du titre est obtenu sous forme de solide blanc (90 mg).

Rendement : 58 %

F = décomposition au-dessus de 125°C

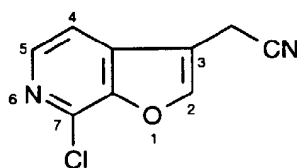
IR (KBr):  $\nu = 3300\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  (NH) ;  $\nu = 1540\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ )

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  3.31 (t, 2 H,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.82 (t, 2 H,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.67 (s, 1 H, H-2), 8.05 (d, 1 H,  $J_{4-6} = 2.8\text{ Hz}$ , H-4), 8.40 (d, 1 H,  $J_{6-4} = 2.8\text{ Hz}$ , H-6), 12.0 (s, 1 H, NH).

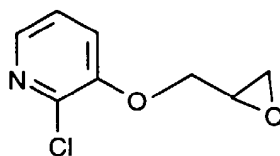
#### Stade H : 3-(2-aminoéthyl)-5-méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

10 Sous atmosphère d'hydrogène, le composé obtenu au stade précédent (85 mg ; 0.38 mmol) est fortement agité dans le méthanol ( $2\text{ cm}^3$ ) à 60°C en présence de nickel de Raney pendant 22 h. Le milieu réactionnel est filtré sur célite ; le résidu solide est lavé par le méthanol. Après évaporation du solvant, le résidu (72 mg ; 0.38 mmol) est mis en suspension dans le dichlorométhane ( $1\text{ cm}^3$ ) sous argon.

#### 15 PREPARATION 4 : 7-CHLORO-3-CYANOMETHYL-FURO[2,3-c]PYRIDINE



#### 25 Stade A : 2-chloro-3-(oxiran-2-yl-méthoxy)pyridine:



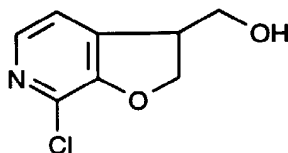
35 15 g (132 mmol) de 2-chloro-3-pyridinol sont dissous dans  $100\text{ cm}^3$  de DMF puis on ajoute à 0°C, spatule par spatule, 6,34 g (158,6 mmol) d'hydruide de sodium à 60 % (préalablement lavé). Le mélange est maintenu sous agitation pendant 45 min à température ambiante sous argon. On additionne ensuite  $103.5\text{ cm}^3$  (1.32 mmol) d'épichlorhydrine en solution dans  $25\text{ cm}^3$  de DMF. L'agitation est maintenue 3 h à 60 °C. Après retour à température ambiante, le DMF est évaporé, le mélange est hydrolysé avec  $200\text{ cm}^3$  d'eau puis extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée. L'époxyde est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt : EP, 7:3). On récupère 20.1 g de produit pur, sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 81 %

F = 34-36°C

45 IR (KBr) :  $\nu = 3030\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$  époxyde),  $\nu = 1280$  et  $1200\text{ cm}^{-1}$  (C-O-C)

50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.78 (dd, 1H,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ,  $J = 4.6\text{ Hz}$ , Ar-O- $\text{CH}_2$ -CH- $\text{CH}_2$ ) ; 2.88 (t, 1H,  $J = 4.6\text{ Hz}$ , Ar-O- $\text{CH}_2$ -CH- $\text{CH}_2$ ), 3.32 - 3.36 (m, 1H,  $\text{CH-CH}_2$ ), 4.00 (dd, 1H,  $J = 5.9\text{ Hz}$ ,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , Ar-O- $\text{CH}_2$ -CH), 4.32 (dd, 1H,  $J = 2.9\text{ Hz}$ ,  $J = 11.4\text{ Hz}$ , Ar-O- $\text{CH}_2$ -CH), 7.14 (dd, 1H,  $J = 4.4\text{ Hz}$ ,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ), 7.23 (d, 1H,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ), 7.97 (d, 1H,  $J = 4.4\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{pyr}}$ ).

**Stade B : 7-chloro-3-hydroxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridine**

1 g (5.39 mmol) du composé obtenu au stade précédent sont dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane puis on additionne à -78°C pendant 15 min 5.4 cm<sup>3</sup> (10.8 mmol) de diisopropylamide de lithium (2M) en solution dans 8 cm<sup>3</sup> de THF. Après 5 min d'agitation, on hydrolyse avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau à -78°C, puis on laisse remonter jusqu'à température ambiante. Le THF est évaporé. Après extraction avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>. L'évaporation suivie d'une chromatographie sur colonne de silice (éluant : AcOEt:EP : 3:1) conduit à 0.7 g du composé du titre sous la forme d'un solide blanc.

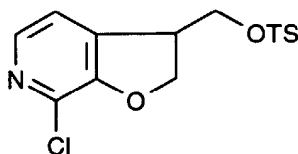
Rendement : 70 %

F = 110-112°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3500 - 3000 cm<sup>-1</sup> (OH) ;  $\nu$  = 1215 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.96 (t, 1H, J = 4.1 Hz, OH), 3.72 - 3.81 (m, 1H, CH), 3.82 - 3.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 4.60 (dd, 1H, J = 5.9 Hz, J = 8.8 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 4.78 (t, 1H, J = 8.8 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 7.17 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.93 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H<sub>pyr</sub>).

MS *m/z* 186 (M+1).

**Stade C : 7-chloro-3-tosyloxyméthyl-2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridine**

Une solution de 1.54 g (8.08 mmol) de chlorure de tosyloxy, dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre, est additionné, à 0°C, à un mélange de 1 g (5.39 mmol) du composé obtenu au stade précédent dissous dans 25 cm<sup>3</sup> de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 2.25 cm<sup>3</sup> (16.2 mmol) de triéthylamine. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 24 h. Après évaporation sous vide, le produit brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant : EP : AcOEt, 3:1). On isole ainsi 1.72 g de produit pur sous forme d'un solide blanc.

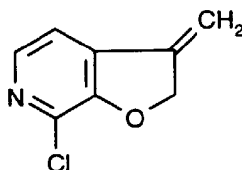
Rendement : 94 %

F = 139 - 140°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 1634 et 1171 cm<sup>-1</sup> (O-SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 - 3.97 (m, 1H, CH), 4.09 - 4.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub> OTS), 4.44 (dd, 1H, J = 9.9 Hz, J = 6.0 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 4.71 (t, 1H, J = 9.9 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 7.06 (d, 1H, J = 4.9 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.34 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.71 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.75 (d, 1H, J = 4.9 Hz, H<sub>pyr</sub>).

MS *m/z* 340 (M+1)

**Stade D : 7-chloro-3-méthylène-2,3-dihydrofuro[2,3-c]pyridine**

3 g (8.84 mmol) du composé obtenu au stade précédent sont dissous dans 30 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile puis 1.24 g (10.60



mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane sont additionnés à température ambiante. L'agitation est maintenue 4 h à 80°C sous atmosphère inerte. Après évaporation sous vide, le produit brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant : EP/AcOEt:1/1) pour donner 1.28 g de produit pur sous forme d'un solide blanc.

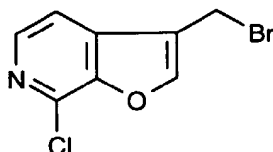
Rendement : 87 %

F = 98 -100°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.24 (t, 2H, J = 2.9 Hz, O-CH<sub>2</sub>), 5.31 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.24 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.99 (d, 1H, J = 4.4 Hz, H<sub>pyr</sub>).

#### Stade E : 3-bromométhyl-7-chloro-furo[2,3-c]pyridine



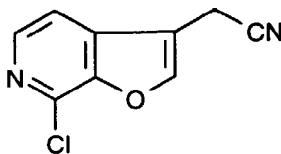
A 1 g (5.97 mmol) du composé obtenu au stade précédent dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de CCl<sub>4</sub>, on additionne une spatule de 2,2'-azobisisobutyronitrile et 6.56 g (1.08 mmol) de N-bromosuccinimide. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux à l'aide d'une ampoule de 75 W, sous atmosphère inerte, pendant 4 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé. On hydrolyse avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis on extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP : AcOEt, 8 : 2). On récupère 1.08 g de composé du titre pur sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 74 %

F = 105°C

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4.51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.55 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.80 (s, 1H, CH), 8.28 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H<sub>pyr</sub>).

#### Stade F : 7-chloro-3-cyanométhyl-furo[2,3-c]pyridine



A 680 mg (2.77 mmol) du composé obtenu au stade précédent dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de DMF, on additionne, à température ambiante, 270 mg (4.15 mmol) de KCN. L'agitation est maintenue pendant 5 heures. Le DMF est évaporé sous vide puis le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP : AcOEt, 6:4). On récupère 477 mg du composé du titre sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 90 %

F = 125°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 2230  $\text{cm}^{-1}$  (CN)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7.44 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H<sub>pyr</sub>) ; 7.76 (s, 1H, CH) ; 8.20 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H<sub>pyr</sub>).

PREPARATION 5 : 3-(2-AMINOETHYL)-4-METHYL-1-PHENYL-PYRROLO[2,3-*c*]PYRIDINE

PREPARATION 6 : 3-(2-AMINOETHYL)-1H-PYRROLO[3,2-*b*]PYRIDINE

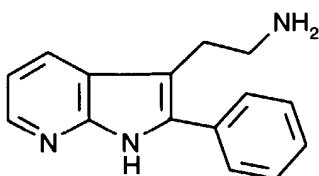
PREPARATION 7 : 3-(2-AMINOETHYL)-1,4-DIMETHYL-PYRROLO[2,3-*b*] PYRIDINE

PREPARATION 8 : 3-(2-AMINOETHYL)-1,2-DIMETHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE

PREPARATION 9 : 3-(2-AMINOETHYL)-1-PHENYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE

PREPARATION 10 : 3-(2-AMINOETHYL)-5-METHOXY-1-METHYL-2-PHENYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE

PREPARATION 11 : 3-(2-AMINOETHYL)-2-PHENYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE



préparation 11

#### Stade A: 1-benzènesulfonylpyrrolo[2,3-*b*]pyridine

Sous argon et en milieu anhydre, de la soude pilée (5,3 g ; 132 mmol) est mise en suspension dans le dichlorométhane (55 cm<sup>3</sup>) à 0°C ; sont successivement ajoutés le chlorure de benzyltriéthylammonium (250 mg ; 1,1 mmol), le 7-azaindole (5 g ; 42,3 mmol) et goutte à goutte le chlorure de benzènesulfonyle (6,8 cm<sup>3</sup> ; 52,9 mmol) dans le dichlorométhane (17 cm<sup>3</sup>). Après 15 min d'agitation à 0°C puis 2 h à température ambiante, le milieu est filtré sur verre fritté ; le solide est lavé au dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 3 : 1) pour donner 10,7 g de solide blanc.

Rendement : 98 %

F = 134°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 1370 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>),  $\nu$  = 1175 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.45 (d, 1H, J<sub>3,2</sub> = 2.8 Hz, H-3), 7.48-7.63 (massif, 5H aromatiques, H-2, H-4), 7.11 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 4.4 Hz, J<sub>5,4</sub> = 8.0 Hz, H-5), 7.76 (d, 1H, J = 7.4 Hz, aromatique), 8.15 (d, 1H, J = 7.4 Hz, aromatique), 8.32 (d, 1H, J<sub>6,5</sub> = 4.4 Hz, H-6).

#### Stade B : 1-benzènesulfonyl-2-triméthylétainpyrrolo[2,3-*b*]pyridine

Sous argon et en milieu anhydre, le composé obtenu au stade précédent (5 g ; 19,4 mmol) est dissous dans le tétrahydrofurane (100 cm<sup>3</sup>) en présence de N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine (2,9 cm<sup>3</sup> ; 19,4 mmol) ; une solution de diisopropylamide de lithium 2 M est ajoutée à - 22°C au mélange précédent. Après 30 min d'agitation à - 22°C, le chlorure de triméthylétain (7,7 g ; 38,7 mmol) dans le tétrahydrofurane (40 cm<sup>3</sup>) est ajouté à l'anion ; la réaction est agitée 30 min avant d'ajouter de l'eau. Après extraction au dichlorométhane (3 fois), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée pour donner un solide qui est purifié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 8 : 1) ; 6,15 g de solide blanc sont obtenus.

Rendement : 76 %

F = 139-140°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 1364 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>),  $\nu$  = 1167 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.49 (s, 9H, Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.73 (s, 1H, H-3), 7.10 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 4.4 Hz, J<sub>5,4</sub> = 8.1 Hz, H-5), 7.42-7.56 (m, 4H, 3 aromatiques, H-4), 7.75, (d, 1H, J = 7.35 Hz, aromatique), 8.12 (d, 1H, J = 7.35 Hz, aromatique), 8.31 (d, 1H, J<sub>6,5</sub> = 4.4 Hz, H-6).

**Stade C : 1-benzènesulfonyl-2-phénylpyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Sous argon et en milieu sec, le mélange de composé obtenu au stade précédent (6,44 g ; 15,3 mmol), de iodo-benzène (2 cm<sup>3</sup> ; 18,36 mmol), de chlorure de benzyltriéthylammonium (3,5 g ; 15,3 mmol) et de chlorure de bis(tri-phénylphosphine)palladium (II) (540 mg, 0,76 mmol) dans l'acétonitrile (180 cm<sup>3</sup>) est chauffé à reflux pendant 44 h ; après une nouvelle addition de chlorure de bis-(triphénylphosphine)palladium (II) (540 mg ; 0,76 mmol), le mélange est chauffé à reflux pendant 20 h. Le mélange réactionnel est évaporé à sec ; la purification du résidu sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 5 : 1) permet d'obtenir 2,7 g de solide marron.

Rendement : 53 %

F = 66°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 1399 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>),  $\nu$  = 1187 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.50 (s, 1H, H-3), 7.16-7.56 (m, 10 H, aromatiques), 7.77 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J<sub>5-4</sub> = 8.1 Hz, H-5), 7.87 (d, 1H, J<sub>4-5</sub> = 8.1 Hz, H-4), 8.47 (d, 1H, J = 6.4 Hz, H-6)

**Stade D : 3-formyl-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Sous argon et en milieu anhydre, de l'oxychlorure de phosphore (0,550 cm<sup>3</sup> ; 5.86 mmol) est ajouté goutte à goutte à 0°C au DMF (10 cm<sup>3</sup>) ; à ce mélange agité 10 min à 0°C, le composé obtenu au stade précédent (1.31 g ; 3,9 mmol) dans le DMF (30 cm<sup>3</sup>) est additionné. Le milieu est agité 30 mn à 0°C, puis chauffé à 80°C pendant 14 h ; le mélange réactionnel est évaporé à sec en présence de toluène. Le résidu est repris dans l'eau et amené à pH basique par de la soude à 50 % ; la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (4 fois). Les résidus insolubles dans l'eau et l'acétate d'éthyle sont dissous dans l'acide chlorhydrique 6 M en chauffant ; la solution acide est alcalinisée par de la soude à 50 % et extraite par l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques cumulées sont séchées sur sulfate de magnésium et évaporées pour donner un solide qui est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 99 : 1).

Rendement : 76 %

F = supérieur à 250°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3447 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1667 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.30 (dd, 1H, J<sub>5-6</sub> = 5.2 Hz, J<sub>5-4</sub> = 7.7 Hz, H-5), 7.58-7.62 (m, 3H, aromatiques), 7.80-7.83 (m, 2H, aromatiques), 8.38 (d, 1H, J<sub>6-5</sub> = 5.2 Hz, H-6), 8.50 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-4), 9.96 (s, 1H, CHO), 12.94 (s, 1H, H-1).

**Stade E : 3-(2-nitrovinyl)-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Sous argon et en milieu anhydre, le composé obtenu au stade précédent (675 mg ; 3,0 mmol) est mis en solution dans le nitrométhane (45 cm<sup>3</sup>) en présence d'acétate d'ammonium (705 mg ; 9,1 mmol). Après 20 h de reflux, la réaction est refroidie à 0°C et filtrée sur verre fritté ; le solide jaune récupéré est lavé par du dichlorométhane et de l'eau. Après séchage, 593 mg de solide jaune sont récupérés.

Rendement : 74 %

F = supérieur à 250°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3431 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1584 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>),  $\nu$  = 1315 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.29-8.53 (série de massifs, aromatiques et vinyliques, 10 H), 13,10 (s, 1H, H-1).

**Stade F : 3-(2-nitroéthyl)-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Sous argon et en milieu anhydre, le composé obtenu au stade précédent (585 mg ; 2,2 mmol) est mis en suspension dans le chloroforme (46 cm<sup>3</sup>) et l'isopropanol (23 cm<sup>3</sup>) en présence de silice 230-400 mesh (1,14 g) et de borohydrure de sodium (210 mg, 5,5 mmol). Après 4 h d'agitation à température ambiante, de l'acide acétique est ajouté jusqu'à arrêt de dégagement gazeux ; le mélange est filtré sur célite, le résidu solide étant lavé par le dichlorométhane et le méthanol. Après évaporation des solvants et purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 99 : 1), 554 mg de solide blanc sont obtenus.

Rendement : 94 %

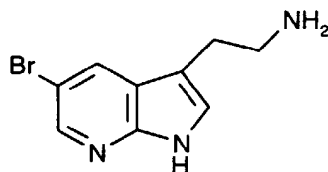
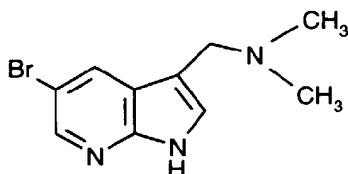
F = 180°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3449 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1539 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>)

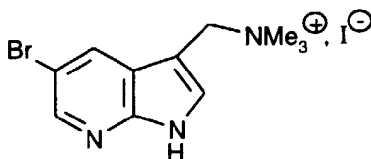
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.52 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.81 (t, 2H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 7.09 (dd, 1H, J = 5.2 Hz, J = 8.6 Hz, H-5), 7.41-7.66 (massif, 5 H aromatiques), 8.07 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H-4), 8.23 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-6), 11.92 (s, 1H, H-1).

**Stade G : 3-(2-aminoéthyl)-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Sous une pression d'hydrogène de 55 p.s.i., le composé obtenu au stade précédent (50 mg ; 0,19 mmol) est agité dans l'acide acétique (5 cm<sup>3</sup>) en présence d'oxyde de platine en quantité catalytique. Après 21 h d'agitation à température ambiante, filtration sur célite et évaporation des solvants, une huile est obtenue qui est engagée dans l'acétylation directement.

**PREPARATION 12 : 3-(2-AMINOETHYL)-5-BROMO-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDINE****Stade A : 5-bromo-3-diméthylaminométhyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Le mélange de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine obtenue au stade C de la préparation 3 (1,0 g ; 5,1 mmol), de paraformaldéhyde (330 mg) et de chlorure de diméthylammonium (840 mg) dans le tertiobutanol (30 cm<sup>3</sup>) est chauffé à reflux pendant 24 h. Du paraformaldéhyde (110 mg) et du chlorure de diméthylammonium (380 cm<sup>3</sup>) sont de nouveau ajoutés au milieu réactionnel avant de l'agiter à reflux pendant 18 h. La réaction est évaporée à sec ; au résidu repris dans l'eau est ajouté de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. La phase aqueuse est lavée 3 fois par de l'éther diéthylique avant d'être amenée à pH = 10 par de la soude à 50 %. Après extraction de la phase aqueuse par l'acétate d'éthyle (3 fois), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée. L'huile obtenue est directement engagée dans la réaction suivante.

**Stade B : iodure de 3-(5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl)méthyltriméthyl-ammonium**

Le composé obtenu au stade précédent (5,1 mmol, quantité de 5-bromo-1H-pyrrolo [2,3-*b*]pyridine engagée) est repris dans l'acétone (20 cm<sup>3</sup>) et le iodométhane (0,635 cm<sup>3</sup> ; 10,2 mmol). Du méthanol est ajouté en petite quantité pour éviter l'agglomération de l'ammonium formé. La réaction est agitée 24 h à température ambiante puis évaporée à sec pour donner un solide blanc qui est engagé dans la réaction suivante.

**Stade C : 5-bromo-3-cyanométhyl-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Le composé obtenu au stade précédent est dissous dans le diméthylformamide (25 cm<sup>3</sup>) en présence de cyanure de potassium (1,65 g ; 25,5 mmol = 5 équivalents par rapport à la quantité de 5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine). Après agitation à température ambiante pendant 24 h, puis à 50°C pendant 48 h, du cyanure de potassium (1,65 g ;

25,5 mmol) est additionné au milieu réactionnel qui est agité 15 h de plus, à 50 °C. La réaction est évaporée en présence de toluène ; le résidu, repris dans l'acétate d'éthyle est lavé par de l'eau (3 fois) puis de la saumure (1 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée pour donner un solide. La purification sur

Rendement : 38 % sur 3 étapes

F = 169°C

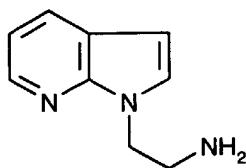
IR (KBr) :  $\nu = 2260 \text{ cm}^{-1}$  (CN),  $\nu = 3132 \text{ cm}^{-1}$  (NH)

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.07 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CN}$ ), 7.56 (s, 1H, H-2), 8.30 (s, 1H, H-4), 8.32 (s, 1H, H-6), 11.94 (s, 1H, H-1).

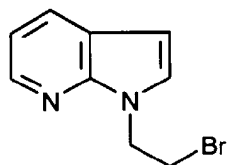
#### Stade D : 3-(2-aminoéthyl)-5-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine

Au composé obtenu au stade précédent (100 mg ; 0,42 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (5  $\text{cm}^3$ ) sous atmosphère d'argon, est ajouté goutte à goutte à 0°C une solution de borane-tétrahydrofurane (1,26  $\text{cm}^3$  d'une solution 1,0 M ; 1,26 mmol). La réaction est agitée à reflux pendant 6 h avant d'être évaporée à sec ; le résidu est repris dans l'acide chlorhydrique 6 M tout en chauffant jusqu'à dissolution du précipité. Après refroidissement de la solution, de la soude à 50 % est ajoutée jusqu'à pH = 10 ; la phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle (2 fois). Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est évaporée pour donner une huile qui est engagée dans la réaction suivante.

#### PREPARATION 13 : 1-AMINOETHYL-PYRROLO[2,3-b]PYRIDINE

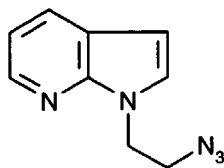


#### Stade A : 1-bromoethyl-pyrrolo[2,3-b]pyridine



Le 7-azaindole (ou pyrrolo[2,3-b]pyridine) (1 g, 8.47 mmol) est dissous dans le N,N-diméthylformamide (DMF) (5  $\text{cm}^3$ ) sous atmosphère inerte. L'hydruure de sodium (60 % dans l'huile) (0.51 g, 21.2 mmol) est additionné lentement au mélange réactionnel. Le milieu est agité pendant 1 h à température ambiante. L'anion du 7-azaindole préalablement formé est additionné goutte à goutte au moyen d'une ampoule isobare à une solution de 1,2-dibromoéthane (7.3  $\text{cm}^3$ , 84.7 mmol) en solution dans le DMF (4  $\text{cm}^3$ ). Après évaporation du DMF, le résidu est hydrolysé avec  $\text{H}_2\text{O}$  puis extrait avec de l'acétate d'éthyle : la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . L'évaporation du solvant, suivie d'une purification sur colonne de silice (EP/AcOEt, 8 : 2) permet d'isoler le composé du titre avec un rendement de 67 % sous la forme d'une huile.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) : 3.76 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 6.6 \text{ Hz}$ ), 4.68 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_2} = 6.6 \text{ Hz}$ ), 6.46 (d, 1H, H-3,  $J_{3-2} = 2.7 \text{ Hz}$ ), 7.07 (dd, 1H, H-5,  $J_{5-6} = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{5-4} = 7.9 \text{ Hz}$ ), 7.27 (d, 1H, H-2,  $J_{2-3} = 3.7 \text{ Hz}$ ), 7.91 (dd, 1H, H-4,  $J_{4-5} = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{4-6} = 1.5 \text{ Hz}$ ), 8.30 (dd, 1H, H-6,  $J_{6-5} = 4.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{6-4} = 1.5 \text{ Hz}$ ).

**Stade B : 1-azidoethyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

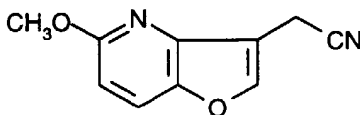
Le composé obtenu au stade précédent (1.2 g, 5.33 mmol) dissous dans le DMF (30 cm<sup>3</sup>) est additionné à une solution d'azoture de sodium (NaN<sub>3</sub>) (1.04 g, 16 mmol) dans le DMF (30 cm<sup>3</sup>) sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est maintenu 15 h à température ambiante. Après évaporation du solvant suivie d'une hydrolyse (H<sub>2</sub>O) et d'une extraction au moyen de l'AcOEt, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le résidu brut est purifié sur colonne de silice (EP/AcOEt, 8 : 2) pour conduire au composé attendu sous la forme d'une huile avec un rendement de 84 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) : 3.60 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>CH2-CH2</sub> = 5.2 Hz), 4.31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>CH2-CH2</sub> = 5.2 Hz), 4.31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>CH2-CH2</sub> = 5.2 Hz), 6.38 (d, 1H, H-3, J<sub>3-2</sub> = 3.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, H-5, J<sub>5-4</sub> = 7.7 Hz, J<sub>5-6</sub> = 4.7 Hz), 7.13 (d, 1H, H-2, J<sub>2-3</sub> = 3.3 Hz), 7.8 (dd, 1H, H-4, J<sub>4-5</sub> = 7.7 Hz, J<sub>4-6</sub> = 1.5 Hz), 8.22 (dd, 1H, H-6, J<sub>6-4</sub> = 1.5 Hz, J<sub>6-5</sub> = 4.7 Hz).

**Stade C : 1-aminoéthyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine**

Le composé obtenu au stade précédent (1,15 g ; 6,14 mmol) est mis en solution dans l'éthanol (7 cm<sup>3</sup>). On additionne du palladium de Lindlar (165 mg, 15 % en masse) et on place le milieu réactionnel sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 h à température ambiante. Après filtration sur celite suivie d'une évaporation on obtient le composé sous la forme d'une huile avec un rendement quantitatif.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) : 3.17 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>CH2-CH2</sub> = 5.9 Hz), 4.3 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J<sub>CH2-CH2</sub> = 5.9 Hz), 6.44 (d, 1H, H-3, J<sub>3-2</sub> = 3.3 Hz), 7.04 (dd, 1H, H-5, J<sub>5-4</sub> = 7.7 Hz, J<sub>5-6</sub> = 4.8 Hz), 7.23 (d, 1H, H-2, J<sub>2-3</sub> = 3.3 Hz), 7.89 (dd, 1H, H-4, J<sub>4-5</sub> = 7.7 Hz, J<sub>4-6</sub> = 1.5 Hz), 8.27 (dd, 1H, H-6, J<sub>6-4</sub> = 1.5 Hz, J<sub>6-5</sub> = 4.8 Hz).

**PREPARATION 14: 3-CYANOMETHYL-5-METHOXY-FURO-[3,2-*b*]PYRIDINE****Stade A : 2-iodo-5-(oxyran-2-yl-methyloxy)pyridine**

Refroidir à 0°C, 1,84 g (8,33 mmol) de 5-hydroxy-2-iodopyridine en solution dans 18 cm<sup>3</sup> de DMF. Additionner 220 mg (9,10 mmol) d'hydruure de sodium en plusieurs fois. Après 30 min à température ambiante, additionner goutte à goutte 6,5 cm<sup>3</sup> (7,70 g - 53,26 mmol) d'épichlorhydrine en solution dans 3 cm<sup>3</sup> de DMF. Maintenir à 60 °C pendant 2 h. Evaporer le solvant. Reprendre le résidu par H<sub>2</sub>O et extraire au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après avoir séché et concentré la phase organique, purifier le produit sur colonne de silice, éluant Acétate d'éthyle : Ether de pétrole, 5 : 5. On obtient 2 g d'un solide orangé (F = 43-44°C). Rendement 84 %

**Stade B : (2,3-dihydro-5-iodo-furo[3,2-*b*]pyridin-3-yl)méthanol**

Refroidir à - 78°C, 1 g (3,01 mmol) de composé obtenu au stade précédent en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre. Goutte à goutte, additionner 3,01 cm<sup>3</sup> (7,22 mmol) de lithium diisopropylamide 2 M dilués dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 2h à - 78°C, hydrolyser avec 20 cm<sup>3</sup> d'eau, extraire au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et concentration de la phase organique, purifier le produit sur colonne de silice normale: éluant : Acétate d'éthyle : Ether de pétrole, 2 : 1. On récupère 620 mg d'un solide jaune (F = 120°C). Rendement 62 %.

**Stade C : 5-iodo-3-tosyloxyméthyl-furo[3,2-*b*]pyridine**

Refroidir à 0°C, 1,85g (6,68.10<sup>-3</sup> mmol) du composé obtenu au stade précédent en solution dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre. Additionner goutte à goutte 2,3 cm<sup>3</sup> (2,03 g, 20,03 mmol) de triéthylamine puis 1,91 g (10,01 mmol) du chlorure de tosyloxy en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après 30 h à température ambiante, évaporer le solvant. Purifier sur colonne de silice normale ; éluant Acétate d'éthyle : Ether de pétrole, 1:3. On récupère 2,54 g d'un solide blanc (F:138-139 °C). Rendement : 88 %.

**Stade D: 5-méthoxy-3-méthyl-furo[3,2-*b*]pyridine**

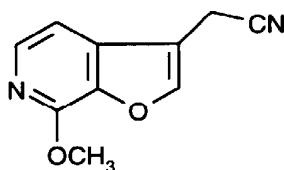
A 2,54 g (5,89 mmol) de composé obtenu au stade précédent en solution dans 25 cm<sup>3</sup> de DMF, additionner 1,27 g (23,57 mmol) de méthylate de sodium. Après 1h30 à 80°C, additionner 320 mg (5,89 mmol-1eq) de méthylate de sodium. Après 3 h, évaporer le solvant, reprendre le résidu par H<sub>2</sub>O. Extraire au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, purifier sur colonne de silice ; éluant Acétate d'éthyle : Ether de pétrole, 1:3. On obtient 580 mg d'une huile incolore. Rendement 60 %.

**Stade E : 3-bromométhyl-5-méthoxy-furo[3,2-*b*]pyridine**

Chauffer à reflux pendant 9h30, 350 mg (2,14 mmol) de composé obtenu au stade précédent dans 7 cm<sup>3</sup> de tétrachlorure de carbone anhydre, 400 mg (2,25 mmol) de NBS (N-bromo succinimide) recristallisé dans l'eau et une pointe de spatule de 2,2'-azobis-2-méthylproprionitrile. Evaporer alors le solvant et purifier le résidu sur colonne de silice ; éluant : Acétate d'éthyle : éther de pétrole, 5 : 95. On obtient 340 mg d'un solide orangé (F : 86-87°C). Rendement : 65 %.

**Stade F: 3-cyanométhyl-5-méthoxy-furo[3,2-*b*]pyridine**

A 340 mg (1,40 mmol) de composé obtenu au stade précédent en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de DMF, additionner 150 mg (2,25 mmole) de cyanure de potassium. Après 10 h à température ambiante, évaporer le solvant. Purifier le résidu sur colonne de silice. Eluant : Acétate d'éthyle : Ether de pétrole, 1: 2. On obtient 220 mg d'un solide blanc (F : 95-96°C). Rendement : 83 %.

**PREPARATION 15 : 3-CYANOMETHYL-7-METHOXY-FURO[2,3-*c*]PYRIDINE****Stade A : 3-méthyl-7-méthoxy-2,3-dihydro-furo[2,3-*c*]pyridine**

A 2,25 g (6,65 mmol) du composé obtenu au stade C de la préparation 4 dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide, 1,44 g (26,6 mmol) de méthylate de sodium sont additionnés à température ambiante. L'agitation est maintenue à 80°C sous atmosphère inerte. Après évaporation sous vide, le produit brut est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. Le produit est chromatographié sur colonne de silice (éluant : EP : AcOEt : 6 : 4) pour donner 0,84 g de produit pur sous forme d'une huile jaune.

Rendement: 78 %

MS *m/z* 164 (M+1)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 7,03 (d, 1H, J = 6Hz, H<sub>pyr</sub>), 7,87 (d, 1H, J = 5,1 Hz, H<sub>pyr</sub>).

**Stade B : 3-bromométhyl-7-méthoxy-furo[2,3-*c*]pyridine :**

A 0,840 g (5,15 mmol) du composé obtenu au stade précédent dissous dans 15 cm<sup>3</sup> de CCl<sub>4</sub>, on additionne une spatule d'A.I.B.N. et 0,963 g (5,411 mmol) de N-bromosuccinimide. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux à l'aide d'une ampoule de 75 W, sous atmosphère inerte, pendant 4 h. Après retour à température ambiante, le solvant est

éaporé. On hydrolyse avec 30 cm<sup>3</sup> d'eau puis on extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP : AcOEt, 8 : 2). On récupère 0,573 g du composé attendu.

Rendement : 46 %

F : 110-111°C

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr) : 1230 et 1210 (C-O-C-)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,07 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,19 (d, 1H J = 5,15 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7,69 (s, 1H, CH), 7,94 (d, 1H, J = 5,15 Hz, H<sub>pyr</sub>).

#### Stade C : 3-cyanométhyl-7-méthoxy-furo[2,3-c]pyridine :

A 360 mg (1,48 mmol) du composé obtenu au stade précédent dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de DMF, on additionne, à température ambiante, 155 mg (2,38 mmol) de KCN. L'agitation est maintenue pendant 5 h. Le DMF est évaporé sous vide puis le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : EP : AcOEt, 6 : 4). On récupère 210 mg du produit attendu, sous forme d'un solide blanc.

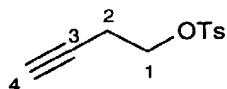
Rendement : 75 %

IR (KBr) : 2235 cm<sup>-1</sup> (CN)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,11 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 7,12 (d, 1H, J = 5,5 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7,72 (s, 1H, CH), 7,97 (d, 1H, J = 5,5 Hz, H<sub>pyr</sub>).

#### PREPARATION 16 : 4-ACETAMIDO-1-TRIMETHYLSILYL-BUT-1-YNE

##### Stade A: O-tosyl-but-3-yn-1-ol



Sous argon et en milieu anhydre à une solution de 3-butyne-1-ol (0,540 cm<sup>3</sup> ; 7,13 mmol) de triéthylamine (2 cm<sup>3</sup> ; 14,3 mmol) dans le dichlorométhane (15 cm<sup>3</sup>) est ajouté à 0°C le chlorure de tosylate (1,5 g ; 7,85 mmol) dans le dichlorométhane (10 cm<sup>3</sup>). Après 6 h d'agitation à température ambiante, la réaction est hydrolysée par l'eau et extraite par le dichlorométhane (2 fois). La phase organique est lavée avec de l'eau (3 fois), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. La purification sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 5:1) du résidu permet d'obtenir une huile (1,37 g).

Rendement : 86 %

##### Stade B : O-tosyl-4-triméthylsilyl-but-3-yn-1-ol



Sous argon et en milieu anhydre, à une solution du composé obtenu au stade précédent (6,45 g ; 28,8 mmol) dans le tétrahydrofurane (130 cm<sup>3</sup>) à -78°C est additionné goutte à goutte une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane (18,9 cm<sup>3</sup> ; 30,2 mmol). Au bout d'une heure d'agitation à -78°C, le chlorure de triméthylsilyle (5,5 cm<sup>3</sup> ; 43,1 mmol) est ajouté lentement. La réaction est agitée 15 min à -78°C et 1 h à température ambiante avant d'être hydrolysée par de l'eau ; le milieu est extrait par le dichlorométhane (2 fois), séché sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, la purification sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 95 : 5) du résidu permet d'obtenir 7,71 g d'une huile.

Rendement : 90 %



**Stade C : 4-azido-1-triméthylsilyl-but-1-yne**

5



10

Sous argon et en milieu sec, le mélange du composé obtenu au stade précédent (5,45 g ; 18,4 mmol) et d'azoture de sodium (3,6 g ; 55,2 mmol) dans le diméthylformamide (25 cm<sup>3</sup>) est agité à température ambiante pendant 48 h. Le milieu est dilué dans l'acétate d'éthyle et lavé par l'eau (5 fois). Après séchage sur sulfate de magnésium l'évaporation des solvants permet d'obtenir une huile (3,08 g) qui est directement réduite.

**Stade D : 4-amino-1-triméthylsilyl-but-1-yne**

15



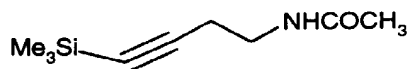
20

Sous argon et en milieu anhydre, une solution du composé obtenu au stade précédent (1,96 g ; 11,7 mmol) dans l'éther diéthylique (80 cm<sup>3</sup>) est ajouté goutte à goutte à une suspension d'hydrure d'aluminium lithium (560 mg ; 14,6 mmol) dans l'éther diéthylique (40 cm<sup>3</sup>). Après 6 h d'agitation à température ambiante, la réaction est hydrolysée par 0,570 cm<sup>3</sup> d'eau, 0,570 cm<sup>3</sup> de soude à 15 % et 1,71 cm<sup>3</sup> d'eau ; le milieu est filtré sur célite, le résidu étant lavé par l'éther diéthylique et le 1,4-dioxanne. L'évaporation des solvants permet d'obtenir une huile qui est directement acétylée.

25

**Stade E : 4-acetamido-1-triméthylsilyl-but-1-yne**

30



35

Sous argon et en milieu sec, au composé obtenu au stade précédent dissous dans le dichlorométhane (30 cm<sup>3</sup>) et la pyridine (2,6 cm<sup>3</sup>) est ajouté lentement et à 0°C l'anhydride acétique (1,3 cm<sup>3</sup> ; 14,0 mmol). Après 22 h d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par l'eau et extrait par le dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par de l'eau (5 fois) et par de la saumure (2 fois), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu huileux est purifié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 2:1) pour donner 1,50 g de solide blanc.

40

Rendement : 70 %, 3 étapes

F = 84°C

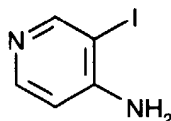
IR (KBr) :  $\nu$  : 3268 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  : 1655 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.15 (s, 9H, Si (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.43 (t, 2H, J<sub>3-4</sub> = 6.0 Hz, H-3), 3.38 (q, 2H, J<sub>4-3</sub> = J<sub>4-5</sub> = 6.0 Hz, H-4), 5.76 (s, 1H, NH).

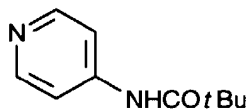
45

**PREPARATION 17: 4-AMINO-3-iodo-PYRIDINE**

50



55

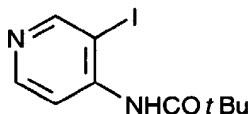
**Stade A: 4-tertiobutanamido-pyridine**

Sous argon et en milieu sec, à une solution de 4-aminopyridine (1 g ; 10,6 mmol) et de triéthylamine (1,9 cm<sup>3</sup> ; 13,25 mmol) dans le dichlorométhane (15 cm<sup>3</sup>) est additionné lentement à 0°C le chlorure de pivaloyle (1,4 cm<sup>3</sup> ; 11,7 mmol) dans du dichlorométhane (2 cm<sup>3</sup>). La réaction est agitée 10 min à 0°C puis 2 h à température ambiante avant d'être diluée dans le dichlorométhane et lavée par de l'eau (2 fois). Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, le résidu est purifié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 99 : 1) pour donner

1,7 g de solide blanc.

Rendement : 91 %

F : 135°C

**Stade B: 3-iodo-4-tertiobutanamido-pyridine**

Sous argon et en milieu anhydre, à une solution du composé obtenu au stade précédent (4,4 g ; 24,7 mmol) et de tétraméthyléthylènediamine (8,9 cm<sup>3</sup> ; 59,25 mmol) dans le tétrahydrofurane (100 cm<sup>3</sup>) est ajouté goutte à goutte à -78°C une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane (37 cm<sup>3</sup> ; 59,25 mmol). Après 1 h 30 min d'agitation à une température comprise entre -20°C et -10°C, une solution d'iode (9,4 g ; 37,05 mmol) dans le THF (20 cm<sup>3</sup>) est ajoutée à la réaction par transfert à -78°C. Le milieu est agité 10 min à -78°C et 30 min à température ambiante avant d'ajouter de l'eau ; le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle (2 fois), la phase organique étant lavée par une solution saturée de thiosulfate de sodium et par de l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, le résidu est purifié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole : acétate d'éthyle, 1:1) pour donner 6,16 g de solide blanc.

Rendement : 82 %

F : 158°C

**Stade C : 4-amino-3-iodopyridine**

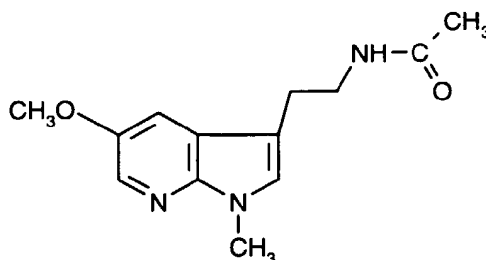
Le composé obtenu au stade précédent (2,21 g ; 7,3 mmol) en suspension dans une solution d'acide sulfurique à 10 % dans l'eau (73 cm<sup>3</sup>) est agité à reflux pendant 15 h. Après refroidissement, la solution est alcalinisée par de la soude à 50 % et extraite par l'acétate d'éthyle (2 fois). Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 95 : 5) pour donner 1,54 g de solide blanc.

Rendement : 97 %

F : 80-81°C

IR (KBr) :  $\nu$  : 3525 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>)

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4.69 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.59 (d, 1H, J<sub>5-6</sub> = 5.15 Hz, H-5), 8.11 (d, 1H, J<sub>6-5</sub> = 5.15 Hz, H-6), 8.57 (s, 1H, H-2).

**EXEMPLE 1 : N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)-ETHYL]ACETAMIDE**

A 70 mg ( $3.42 \cdot 10^{-4}$  mmol) du composé obtenu dans la préparation 1 en solution à 0°C dans 0.7 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre sont additionnés 0.08 cm<sup>3</sup> de pyridine et 0.04 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique ( $4.09 \cdot 10^{-4}$  mmol - 42 mg). Après 30 min à 0°C, le milieu est hydrolysé par 1 cm<sup>3</sup> d'eau, neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de soude et extrait au dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est évaporée. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice et obtenu sous forme de solide (70 mg).

Rendement : 83 %

F = 115 - 116°C

IR (KBr) :  $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.98 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>) ; 2.91 (t, 2H, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.56 (q, 2H, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.50 (s, large, 1H, NH), 6.99 (s, 1H, H-2), 7.38 (d, 1H, J<sub>4,6</sub> = 2.7 Hz, H-4), 8.12 (d, 1H, J<sub>6,4</sub> = 2.7 Hz, H-6).

MS *m/z* 248 (M+1)

**EXEMPLE 2 : N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en partant de la préparation 2, on obtient le composé du titre.

Rendement : 54 %

F = 168°C

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.78 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.29 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.05 (dd, 1H, J<sub>5,4</sub> = 7.8 Hz, J<sub>5,6</sub> = 4.7 Hz, H-5), 7.22 (s, 1H, H-2), 7.95 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 7.8 Hz, H-4), 8.13 (d, 1H, J<sub>6,5</sub> = 4.7 Hz, H-6).

MS *m/z* 204 (M+1)

**EXEMPLE 3 : N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE**

A une suspension de la préparation 3 dans le dichlorométhane (1 cm<sup>3</sup>) sous argon, à 0°C la pyridine (86 cm<sup>3</sup>) puis l'anhydride acétique (43 cm<sup>3</sup> ; 0.46 mmol) sont ajoutés (la solution devient alors limpide) ; la réaction est agitée 2 h 30 min à 0°C et 1 h à température ambiante (présence d'un précipité) ; le milieu est hydrolysé par l'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par le dichlorométhane et deux fois par l'acétate d'éthyle, les phases organiques étant lavées par l'eau. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub> et évaporation des solvants, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 9 : 1). Le composé du titre est obtenu sous forme de solide légèrement jaune (33 mg).

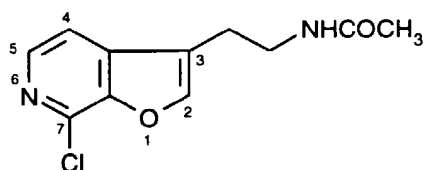
Rendement : 37 % sur deux étapes

F = 159°C

IR (KBr) :  $\nu = 3300\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $\nu = 1630 \text{ cm}^{-1}$  (CO)

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.73 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>) ; 2.81 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.38 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.63 (d, 1H, J<sub>2,1</sub> = 2.4 Hz, H-2), 7.95 (d, 1H, J<sub>4,6</sub> = 2.7 Hz, H-4), 8.37 (t, 1H, J = 7.6 Hz, NH-CO), 8.40 (d, 1H, J<sub>6,4</sub> = 2.7 Hz, H-6), 11.9 (s large, 1H, H-1)

MS (*m/z*) : 234 (M+1)

**EXEMPLE 4 : N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE**

A 200 mg (1.04 mmol) du composé obtenu lors de la préparation 4 dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, on additionne successivement 31 mg (0.52 mmol) de nickel de Raney et 125 mg (1.56 mmol) d'acétate de sodium. L'agitation est maintenue 12 h à 50 °C sous atmosphère d'hydrogène. Après retour à température ambiante, le catalyseur est filtré sur célite. Après évaporation à sec, le produit est hydrolysé avec 25 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 95 : 5). On récupère 187 mg de produit pur sous forme d'un solide.

Rendement : 75 %

F = 104°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3310 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) :  $\delta$ 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.48 (d, 1H, J = 5.3 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.66 (s, 1H, CH), 8.21 (d, 1H, J = 5.3 Hz, H<sub>pyr</sub>).

MS *m/z* 239 (M+1)

**EXEMPLE 5 : N-[2-(FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE**

200 mg (0,84 mmol) du composé obtenu à l'exemple 4 sont dissous dans 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique puis on additionne 308 mg (4,7 mmol) de zinc. L'agitation est maintenue à 60°C pendant 5 h sous atmosphère d'argon. Après retour à température ambiante, le catalyseur est filtré sur coton. Après évaporation à sec, le produit est hydrolysé avec NaHCO<sub>3</sub> 5 % et extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH, 95:5). On récupère 144 mg de produit pur sous forme d'un solide.

Rendement : 84 %

F : 90°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3290 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1660 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) :  $\delta$ 1.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.91 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.57 (t, 2H, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 7.52 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.58 (s, 1H, H<sub>pyr</sub>), 8.42 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H<sub>pyr</sub>), 8.85 (s, 1H, H<sub>pyr</sub>).

MS *m/z* 205 (M+1)

**EXEMPLES 6 A 22 :**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant l'anhydride acétique par l'anhydride ou le chlorure d'acyle approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 6 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] PROPIONAMIDE

**EXEMPLE 7 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] BUTYRAMIDE

**EXEMPLE 8 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] PENTANAMIDE

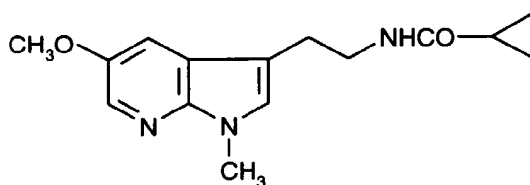
**EXEMPLE 9 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] HEXANAMIDE

**EXEMPLE 10 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] 2-iodoacetamide

**EXEMPLE 11 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

**EXEMPLE 12 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ISOPENTANAMIDE

**EXEMPLE 13 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE



A 450 mg (2.19 mmol) du composé de la préparation 1 en solution à 0°C dans 9 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre sont additionnés 0,37 cm<sup>3</sup> (2.63 mmol) de triéthylamine et 0.24 cm<sup>3</sup> (2.63 mmol) de chlorure de cyclopropylcarbonyl. Après 1 heure à 0°C, le milieu est hydrolysé par de l'eau, neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de soude et extrait au dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est évaporée. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant = acétate d'éthyle) et obtenu sous forme de solide jaune.

Rendement : 77 %

F : 133°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3233 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1639 cm<sup>-1</sup> (C=O).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.64-0.70 (m, 2H, cyclopropyle), 0.91-0.97 (m, 2H, cyclopropyle), 1.18-1.26 (m, 1H, cyclopropyle), 2.88 (t, 2H, J = 6.6 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>-), 3.54 (q, 2H, J = 6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>-NH), 3.79 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.65-5.78 (massif, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.35 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-4), 8.08 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-6).

MS m/z : 274 (M+1)

**EXEMPLE 14 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 15 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOPENTYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 16 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOHEXYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 17 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOPROPYLMETHYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 18 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ALLYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 19 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

**EXEMPLE 20 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] PROPENYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 21 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] BROMOACETAMIDE

**EXEMPLE 22 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] HEPTANAMIDE

**EXEMPLE 23 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] FORMAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en utilisant l'acide formique au lieu de l'anhydride acétique, on obtient le composé du titre.

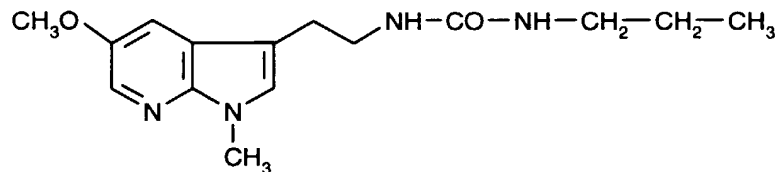
#### **EXEMPLES 24 A 32 :**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant l'anhydride acétique par l'isocyanate ou l'isothiocyanate approprié, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 24 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-METHYLUREE

**EXEMPLE 25 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-ETHYLUREE

**EXEMPLE 26 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-PROPYLUREE



A 470 mg (2.29 mmol) du composé obtenu à la préparation 1 en solution à 0°C dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre sont additionnés 0,40 cm<sup>3</sup> (2.75 mmol) de triéthylamine et 0.26 cm<sup>3</sup> (2.75 mmol) de l'isocyanate de propyle. Après 2 heures à 0°C, le milieu est hydrolysé par de l'eau, neutralisé par une solution saturée de bicarbonate de soude et extrait au dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est évaporée. Le produit est purifié sur colonne de gel de silice (éluant = acétate d'éthyle) et obtenu sous forme de solide jaune (490 mg).

Rendement : 74 %

F : 102-103°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3233 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1625 cm<sup>-1</sup> (C=O).

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.88 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.46 (sextuplet, 2H, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.90 (t, 2H, J = 6.6 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.07 (q, 2H, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-NH-CO-), 3.48 (q, 2H, J = 7.4 Hz, CO-NH-CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20-4.29 (massif, 1H, NH), 4.31-4.40 (massif, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, H-2), 7.37 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-4),

8.09 (d, 1H, J = 2.9 Hz, H-6).

MS m/z : 291 (M+1)

**EXEMPLE 27 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-BUTYLUREE

**EXEMPLE 28 :** N-[2-(5-METHOXY-1 METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-METHYLTHIOUREE

**EXEMPLE 29 :** N-[2-(5-METHOXY-1 -METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-ETHYLTHIOUREE

**EXEMPLE 30 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-PROPYLTHIOUREE

**EXEMPLE 31 :** N-[2-(5-METHOXY-1 -METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-BUTYLTHIOUREE

**EXEMPLE 32 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-CYCLOPROPYLUREE

**EXEMPLES 33 A 38 :**

En procédant comme dans l'exemple 2, mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 33 :** N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

**EXEMPLE 34 :** N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL) ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 35 :** N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 36 :** N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]TRIFLUOROACETAMIDE

**EXEMPLE 37 :** N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]N'-METHYLUREE

**EXEMPLE 38 :** N-[2-(1-H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]N'-PROPYLUREE

**EXEMPLES 39 A 44 :**

En procédant comme dans l'exemple 3, mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 39 :** N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] PROPIONAMIDE

**EXEMPLE 40 :** N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 41 :** N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 42 :** N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] TRIFLUOROACETAMIDE

**EXEMPLE 43 :** N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-METHYLUREE

**EXEMPLE 44 :** N-[2-(5-METHOXY-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] N'-PROPYLUREE

**EXEMPLES 45 A 50 :**

En procédant comme dans l'exemple 4, mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 45 :** N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

**EXEMPLE 46 :** N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]CYCLOPROPYLCARBOXAMIDE

5 **EXEMPLE 47 :** N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL) ETHYL]CYCLOBUTYLCARBOXAMIDE

**EXEMPLE 48 :** N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL) ETHYL]TRIFLUOROACETAMIDE

10 **EXEMPLE 49 :** N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]N'-METHYLUREE

**EXEMPLE 50 :** N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]N'-PROPYLUREE

**EXEMPLES 51 A 56 :**

15 En procédant comme dans l'exemple 5, mais en partant des exemples 45 à 50, on obtient les composés des exemples suivants :

**EXEMPLE 51 :** N-[2-(FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]PROPIONAMIDE

20 **EXEMPLE 52 :** N-[2-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]CYCLOPROPYL CARBOXAMIDE

**EXEMPLE 53 :** N-[2-(FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]CYCLOBUTYL CARBOXAMIDE

25 **EXEMPLE 54 :** N-[2-(FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]TRIFLUOROACETAMIDE

**EXEMPLE 55 :** N-[2-(FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]N'-METHYLUREE

**EXEMPLE 56 :** N-[2-(FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]N'-PROPYLUREE

30 **EXEMPLES 57 A 62 :**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en partant des préparations 5 à 10, on obtient les composés des exemples suivants :

35 **EXEMPLE 57 :** N-[2-(4-METHYL-1-PHENYL-PYRROLO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 58 :** N-[2-(1H-PYRROLO[3,2-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE

40 **EXEMPLE 59 :** N-[2-[1,4-DIMETHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 60 :** N-[2-(1,2-DIMETHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 61 :** N-[2-(1-PHENYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)BUTYL]ACETAMIDE

45 **EXEMPLE 62 :** N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-2-PHENYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE

**EXEMPLES 63 A 71 :**

50 En utilisant les méthodes de synthèse décrites précédemment, mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient les composés des exemples suivants :

55



**EXEMPLE 63** : N-[2-(5-ETHOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 64** : N-[2-(5-PROPOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 65** : N-[2-(5-BUTYLOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 66** : N-[2-(5-ALLYLOXY-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 67** : N-[2-(5-(BUT-2-ENYLOXY)-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL) ETHYL]ACETAMIDE

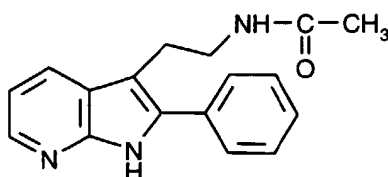
**EXEMPLE 68** : N-[2-(5-(PROP-2-ENYLOXY)-1-METHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 69** : N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-2-ETHYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 70** : N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-2-BENZYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 71** : N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-2-(4-FLUOROBENZYL)-PYRROLO [2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE

**EXEMPLE 72** : N-[2-(2-PHENYL-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)-ETHYL] ACETAMIDE



Sous argon et en milieu sec, la préparation 11 dans le dichlorométhane (3 cm<sup>3</sup>), quelques gouttes de 1,4-dioxanne et en présence de pyridine (0.030 cm<sup>3</sup>), est ajoutée, à 0°C et lentement, l'anhydride acétique (0.015 cm<sup>3</sup> ; 0.15 mmol). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, la réaction est hydrolysée par l'eau et extraite par l'acétate d'éthyle ; la phase organique est lavée par l'eau (2 fois) et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants et purification sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 98 : 2), 30 mg de solide blanc sont obtenus.

Rendement : 57 % sur 2 étapes

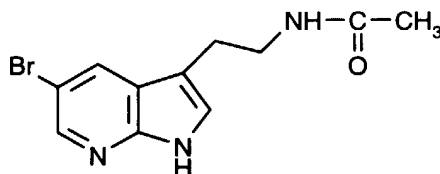
F : 217°C

IR (KBr) :  $\nu$  = 3642 cm<sup>-1</sup> (NH),  $\nu$  = 1636 cm<sup>-1</sup> (C=O).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.95 (t, 2H, J = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 3.31 (q, 2H, J = 7.7 Hz, CH<sub>2</sub>-NH), 7.07 (dd, 1H, J<sub>5-6</sub> = 5.4 Hz, J<sub>5-4</sub> = 8.7 Hz, H-5), 7.39 (m, 1H, aromatique), 7.50 (t, 2H, J = 8.5 Hz, aromatiques), 7.68 (d, 2H, J = 8.5 Hz, aromatiques), 7.96 (d, 1H, J<sub>4-5</sub> = 8.7 Hz, H-4), 7.98 (t, 1H, J = 7.7 Hz, NH-COCH<sub>3</sub>), 8.21 (d, 1H, J<sub>6-5</sub> = 5.4 Hz, H-6), 11.75 (s, 1H, H-1).

MS m/z 280 (M+1)

**EXEMPLE 73** : N-[2-(5-BROMO-1H-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)-ETHYL] ACETAMIDE



A une suspension du composé obtenu dans la préparation 12 dans le dichlorométhane (5 cm<sup>3</sup>) et quelques gouttes de 1,4-dioxanne sous argon, à 0°C, la pyridine (0.064 cm<sup>3</sup>) puis l'anhydride acétique (0.032 cm<sup>3</sup> ; 0.34 mmol) sont ajoutées ; la réaction est agitée 2 h à température ambiante. Le milieu est hydrolysé par l'eau et extrait par l'acétate d'éthyle (2 fois). Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des solvants, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 98 : 2) pour donner un solide blanc (60 mg).

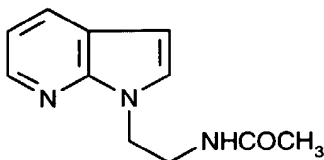
Rendement : 51 % sur deux étapes

F : 209°C

IR (KBr) :  $\nu = 3264$  et  $3151 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $\nu = 1643 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.77 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.77 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.28 (q, 2H, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>-NH), 7.33 (s, 1H, H-2), 7.88 (t, 1H, J = 7.4 Hz, NH-CO-), 8.16 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-4), 8.22 (d, 1H, J = 2.6 Hz, H-6), 11.59 (s, 1H, H-1). MS m/z : 283 (M+1)

#### EXEMPLE 74 : N-[2-(PYRROLO[2,3-b]PYRIDIN-1 yl)-ETHYL]ACETAMIDE



Le composé obtenu à la préparation 13 (500 mg, 310 mmol) est dissous dans 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. On additionne 0,752 cm<sup>3</sup> de pyridine et 0,879 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans la glace. On laisse agir 2 h. On hydrolyse à l'eau et on extrait au dichlorométhane. On incorpore le dichlorométhane et on évapore la pyridine avec le toluène. Le produit est purifié sur colonne de silice (Eluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> // CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 5 %) puis recristallisé dans le cyclohexane. Rendement : 73 %

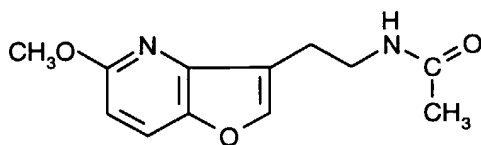
F : 85°C

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.15 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.65-3.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 4.41-4.50 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 6.50 (d, 1H, H<sub>3</sub>), 6.72-6.80 (m, 1H, N-H), 7.12 (dd, 1H, H<sub>5 arom</sub>), 7.22 (d, 1H, H<sub>2</sub>), 7.98 (d, 1H, H<sub>4</sub>), 8.32 (d, 1H, H<sub>6</sub>)

MS m/z : 204 (M+1)

IR :  $\nu = 3302 \text{ cm}^{-1}$  (NH),  $\nu = 1635 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

#### EXEMPLE 75 : N-[2-(5-METHOXY-FURO[3,2-b]PYRIDIN-3-YL)-ETHYL]ACETAMIDE



A 310 mg (1,65 mmol) du composé de la préparation 14 en solution dans 25 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, additionner 43 mg (8.24.10<sup>-4</sup> mmol) de Nickel de Raney préalablement lavé dans l'éthanol puis dans l'anhydride acétique ainsi que 203 mg (2,47 mmol) d'acétate de sodium. Maintenir le milieu sous atmosphère d'hydrogène pendant 4 h 45 à 50°C, puis évaporer le solvant. Reprendre le résidu par H<sub>2</sub>O et extraire au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, concentrer la phase organique. Purifier le produit sur colonne de silice, éluant Acétate d'éthyle. On obtient 290 mg d'un solide blanc (F = 85 °C) qui est recristallisé dans le cyclohexane.

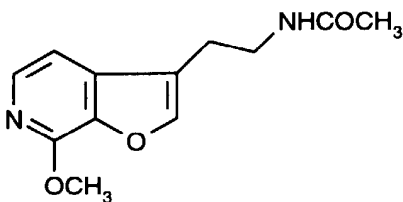
Rendement : 75 %

IR :  $3312 \text{ cm}^{-1}$  (NH) ;  $1632 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ;  $1620 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.94 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 3.02 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 4.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 5.35-5.55 (massif, 1H, NH), 7.18 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H<sub>2</sub>), 7.99 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H<sub>3</sub>). MS m/z : 235 (M+1)

#### EXEMPLES 76 A 80 :

En procédant de façon analogue mais en utilisant les réactifs appropriés aux modes opératoires décrits dans les exemples précédents, on obtient les composés des exemples suivants.

**EXEMPLE 76 : N-[2-(7-METHOXY-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)-ETHYL] ACETAMIDE**

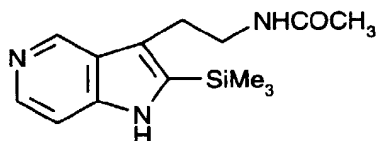
A 176 mg (0,935 mmol) du composé obtenu dans la préparation 15 dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, on additionne successivement 27 mg (0,467 mmol) de nickel de Raney et 115 mg (1,4 mmol) d'acétate de sodium. L'agitation est maintenue 4 h à 50°C sous atmosphère d'hydrogène. Après retour à température ambiante, le catalyseur est filtré sur célite. Après évaporation à sec, le produit est hydrolysé avec 25 cm<sup>3</sup> d'eau extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH : 95 : 5). On récupère 176 mg de produit sous forme d'un solide.

Rendement : 82 %

F : 99-100°C

IR (KBr) : 3030 cm<sup>-1</sup> (NH) ; 1610 cm<sup>-1</sup> (C=O) ; 1080 cm<sup>-1</sup> (C-O-C)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) : δ 1.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.83 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.50 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 7.06 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H<sub>pyr</sub>), 7.48 (s, 1H, CH), 7.87 (d, 1H, J = 5.5 Hz, H<sub>pyr</sub>).

**EXEMPLE 77 : N-[2-(5-METHOXY-2-PHENYL-PYRROLO[3,2-*c*]PYRIDIN-3-YL)-ETHYL] ACETAMIDE****EXEMPLE 78 : N-[2-(2-TRYMETHYLSILYL-PYRROLO[3,2-*c*]PYRIDIN-3-YL)] ACETAMIDE**

Sous argon et en milieu anhydre, les composé des préparations 16 (200 mg ; 0.91 mmol) et 17 (334 mg ; 1.82 mmol) en présence de triéthylamine (0.380 cm<sup>3</sup> ; 2.7 mmol) et de chlorure de bistriphénylphosphinepalladium (II) (64 mg ; 0.091 mmol) dans l'hexaméthylphosphotriamide (4 cm<sup>3</sup>) sont agités à 100°C pendant 15 h ; la réaction ayant peu évoluée, 64 mg de chlorure de bistriphénylphosphinepalladium (II) et 0.380 cm<sup>3</sup> de triéthylamine sont ajoutés au milieu. La réaction est agitée 22 h à 100°C avant d'être diluée dans l'acétate d'éthyle et le méthanol ; la phase organique est lavée par l'eau (6 fois), séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. La purification du résidu sur gel de silice (éluant : dichlorométhane : méthanol, 85 : 15) permet d'obtenir 75 mg de solide beige.

Rendement : 30 %

F : décomposition au-dessus de 75°C

IR (KBr) : ν : 3253 cm<sup>-1</sup> (NH) ; ν : 1653 cm<sup>-1</sup> (C=O)

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0.37 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.94 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>-N), 3.23 (q, 2H, J = 6.6 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>), 7.40 (d, 1H, J<sub>7-6</sub> = 5.8 Hz, H-7), 8.03 (t, 1H, J = 6.6 Hz, NH-CO), 8.15 (d, 1H, J<sub>6-7</sub> = 5.8 Hz, H-6), 8.90 (s, 1H, H-4), 11.20 (s, 1H, H-1).

MS m/z : 276 (M+1)

**EXEMPLE 79 : N-[2-(5-PHENYL-PYRROLO[2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE**

F : 181°C

**EXEMPLE 80 : N-[2-(5-METHOXY-THIENO[3,2-*b*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL] ACETAMIDE****ETUDE PHARMACOLOGIQUE****5 EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris ( $26 \pm 2$  grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée.

10 La DL 50 des produits testés est supérieure à 1 000 mg.kg<sup>-1</sup> pour la plupart des composés étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

**EXEMPLE B : ETUDE DE LIAISON AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE****15 B1) Etude sur des cellules de la pars tuberalis de mouton**

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la pars tuberalis de mouton. La pars tuberalis de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology 1989, vol. (1), pp 1-4).

**PROTOCOLE**

25 1) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[<sup>125</sup>I] - iodomélatonine.  
2) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la 2-iodomélatonine.

30 Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé.

Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

**RESULTATS**

35 Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine supérieure à celle de la mélatonine elle-même.

**B2) Etude sur des membranes de cellules du cerveau de poulet (Gallus domesticus)**

40 Les animaux utilisés sont des poulets (Gallus domesticus) âgés de 12 jours. Ils sont sacrifiés entre 13 et 17 heures le jour de leur arrivée. Les cerveaux sont rapidement prélevés et congelés à - 200°C puis conservés à - 80°C. Les membranes sont préparées selon la méthode décrite par Yuan et Pang (Journal of Endocrinology 1991, 128, pp 475-482). La 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine est incubée en présence des membranes dans une solution tamponnée à pH 7.4 pendant 60 min à 25°C. A l'issue de cette période, la suspension membranaire est filtrée (Whatman GF/C). La radioactivité retenue sur le filtre est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman® LS 6000.

Les produits utilisés sont :

- 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine
- mélatonine
- 50 - produits courants
- composés testés

En screening primaire, les molécules sont testées à 2 concentrations ( $10^{-7}$  et  $10^{-5}$ M). Chaque résultat est la moyenne de n=3 mesures indépendantes. Les composés testés font l'objet d'une détermination quantitative de leur efficacité (IC<sub>50</sub>). Ils sont utilisés à 10 concentrations différentes.

Ainsi les valeurs d'IC<sub>50</sub> trouvées pour les composés préférés de l'invention, qui correspondent aux valeurs de l'affinité montrent que la liaison des composés testés est très puissante.

**EXEMPLE C : TEST DES QUATRE PLAQUES**

Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. 30 min après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre de passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passage ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

**EXEMPLE D: COMPOSES DE L'INVENTION SUR LES RYTHMES CIRCADIEUS D'ACTIVITE LOCOMOTRICE DU RAT**

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour / nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et en particulier sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

**PROTOCOLE EXPERIMENTAL**

Des rats mâles Long Evans âgés de un mois sont soumis, dès leur arrivée au laboratoire, à un cycle lumineux de 12 h de lumière par 24 h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthémeraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester. Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité grâce par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens.

**RESULTATS :**

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien via le système mélatoninergique.

**EXEMPLE E : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE**

L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémastères de rats mâles (Sprague-Dawley) après ligature de l'artère iliaque commune.

Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de veinules.

On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
- sur le crémaster sous ligature, c'est à dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- un groupe traité per os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> par jour.

On n'a constaté aucune différence dans la vitesse des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémastres normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vitesse des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

En fait, chez les animaux traités, la vitesse des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquent que le traitement chronique par un composé de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

#### **EXEMPLE F : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES**

A des groupes de six souris on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

#### **EXEMPLE G : ACTIVITE ANTIARRHYTHMIQUE**

PROTOCOLE:

(ref : LAWSON J.W. et al. J. Pharmacol. Exper. Therap. 1968, 160, pp 22-31)

La substance testée est administrée en intrapéritonéal à un groupe de 3 souris 30 min avant l'exposition à une anesthésie par le chloroforme. Les animaux sont ensuite observés pendant 15 min. L'absence d'enregistrement d'arythmies et de fréquences cardiaques supérieures à 200 battements/min (témoin : 400-480 battements/min) chez deux animaux au moins indique une protection significative.

#### **EXEMPLE H : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES**

1000 comprimés dosés à 5 mg de N-[2-(5-méthoxy-1-méthyl-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl) éthyl]acétamide

N-[2-(5-méthoxy-1-méthyl-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide.....	5 g
Amidon de blé.....	20 g

Amidon de maïs.....	20 g
---------------------	------

Lactose.....	30 g
--------------	------

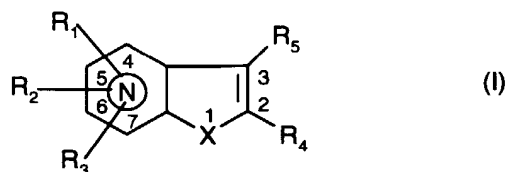
Stéarate de magnésium.....	2 g
----------------------------	-----

Silice.....	1 g
-------------	-----

Hydroxypropylcellulose.....	2 g
-----------------------------	-----

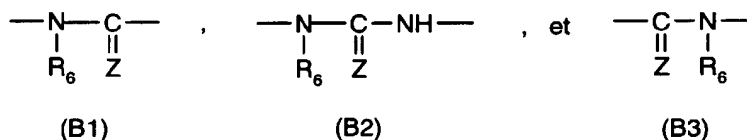
## Revendications

1. Composés de formule (I) :



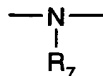
dans laquelle

- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un hydrogène ou un radical choisi parmi halogène, hydroxy, Ra et -O-Ra ; avec Ra choisi parmi alkyl, alkyl substitué par un ou plusieurs halogènes, trialkylsilyl, alcényl, alcynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl, aryl substitué, arylalkyl et arylalkyl substitué ;
- $R_5$  représente un groupement de formule -A-B-Y dans lequel
  - A représente une chaîne ( $C_1$ - $C_6$ ) alkylène non substituée ou substituée par un ou plusieurs alkyles,
  - B représente un groupement  $B_1$ ,  $B_2$  ou  $B_3$  :



dans lesquels Z représente un oxygène ou un soufre et  $R_6$  représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aryl et arylalkyl,

- Y représente un radical  $Y_1$  choisi parmi alkyl, alkyl substitué par un ou plusieurs halogènes, alcényl, alcynyl, cycloalkyl et cycloalkylalkyl ; Y peut également représenter un hydrogène lorsque B représente un groupement  $B_1$  ou  $B_2$ ,
- et X représente un oxygène, un soufre ou un groupement



dans lequel  $R_7$  représente un hydrogène ou un radical choisi parmi alkyl, aryl, aryl substitué, arylalkyl et arylalkyle substitué ; ou  $R_7$  représente un groupement de formule -A-B-Y tel que défini précédemment et dans ce cas  $R_5$  représente une valeur choisie parmi celles définies pour  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , telles que définies précédemment, avec la réserve

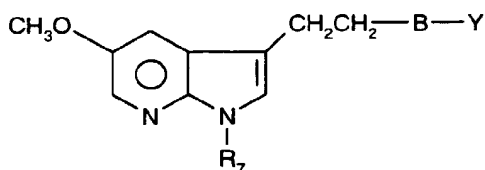
- que le composé de formule (I) ne peut être le N-[2-(1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide,
- et que  $R_7$  ne peut pas représenter un phényl lorsque l'azote du noyau pyridine de la formule (I) est en position 7 de l'hétérocycle,  $R_1$  est un groupement alkyle en position 4 de l'hétérocycle et  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  représentent des hydrogènes,

étant entendu que :

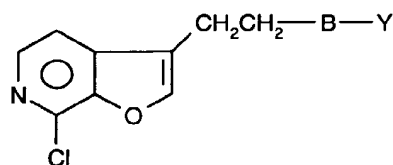
- les termes "alkyl" et "alkoxy" désignent des groupements linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les termes "alcényl" et "alcynyl" désignent des groupements insaturés linéaires ou ramifiés contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyl" désigne un groupement de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "aryl" désigne un radical phényl, naphthyl ou pyridyl,
- le terme "substitué" affecté aux expressions "aryl" et "arylalkyl" signifie que ces groupements peuvent être substitués sur les noyaux aromatiques par un ou plusieurs radicaux choisis parmi halogène, alkyl, alkoxy, hydroxy et alkyl substitué par un ou plusieurs halogènes ;

leurs énantiomères et diastéréoisomères, et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 répondant aux formules (12) et (13) suivantes :



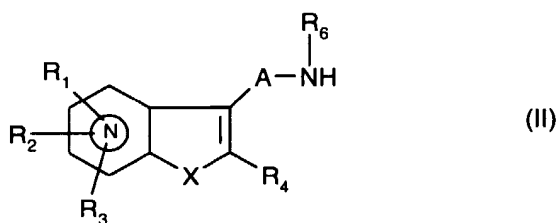
(12)



(13)

dans lesquelles R<sub>7</sub>, B et Y sont tels que définis dans la revendication 1.

3. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(5-METHOXY-1-METHYL-PYRROLO [2,3-*b*]PYRIDIN-3-YL) ETHYL]ACETAMIDE.
4. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-CHLORO-FURO[2,3-*c*]PYRIDIN-3-YL)ETHYL]ACETAMIDE.
5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement B<sub>1</sub> ou B<sub>2</sub> tels que définis dans la revendication 1, on fait réagir une amine de formule (II) :



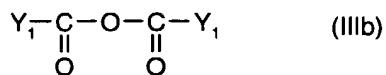
(II)

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, A et X sont tels que définis dans la revendication 1

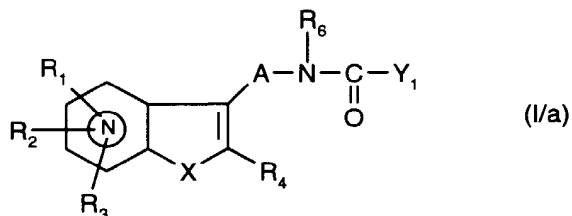
- soit avec un composé de formule (IIIa) ou (IIIb) :



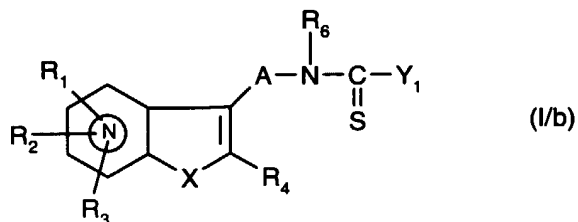




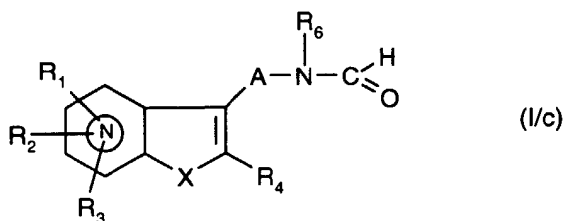
l'anhydride (IIIb) pouvant être mixte ou symétrique,  
dans lesquelles  $Y_1$  est tel que défini dans la revendication 1 est Hal représente un atome d'halogène afin  
d'obtenir les composés de formule (I/a) :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A,  $Y_1$  et X sont tels que définis précédemment,  
composé de formule (I/a) qui est ensuite soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule  
(I/b) :



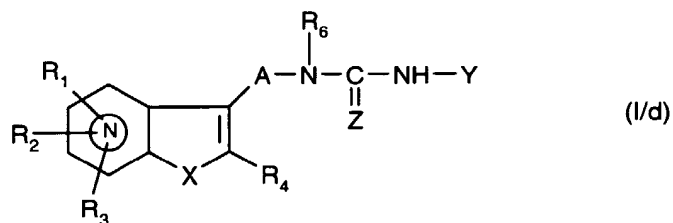
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A,  $Y_1$  et X sont tels que définis précédemment,  
- soit avec l'acide formique pour obtenir un composé de formule (I/c) :



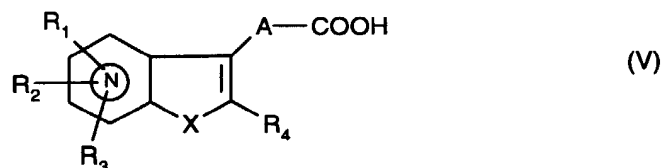
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A et X sont tels que définis précédemment,  
- soit avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle Y et Z sont tels que définis dans la revendication 1 afin d'obtenir les composés de formule (I/d) :



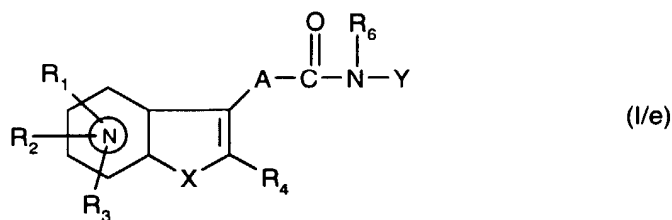
10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ , A, X, Y et Z sont tels que définis précédemment, et caractérisé en ce que, lorsque B représente un groupement  $B_3$  tel que défini dans la revendication 1 on fait réagir un composé de formule (V) :



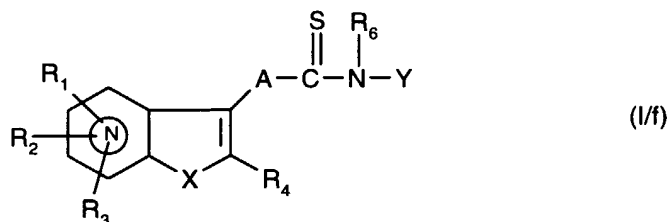
25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , A et X sont tels que définis dans la revendication 1 avec une amine de formule (VI) :



35 dans laquelle  $R_6$  et Y sont tels que définis dans la revendication 1 pour obtenir le composé de formule (I/e) :



45 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A, X et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/e) qui sont soumis au réactif de Lawesson pour obtenir les composés de formule (I/f) :



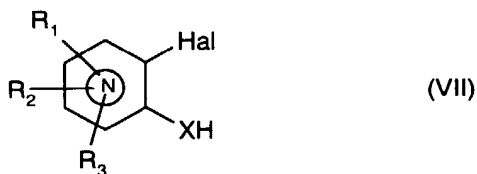
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , A, X et Y sont tels que définis précédemment,

étant entendu que, lorsque  $R_7$  tel que défini dans la revendication 1 représente un groupement de formule -A-B-Y tel que défini dans la revendication 1, le procédé de préparation est analogue à celui décrit ci-dessus, les réactifs de formule (IIIa), (IIIb) et (IV) et l'acide formique d'une part ou (VI) d'autre part réagissant respectivement sur des groupements de formule -A-NH- $R_6$  ou -A-COOH, fixés en position 1 de l'hétérocycle pyrrolopyridine présent dans la revendication 1,

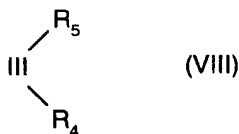
les composés de formule (I) obtenus pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on condense un composé de formule (VII)



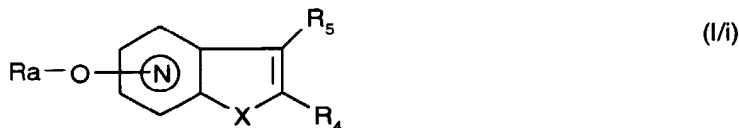
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X sont tels que définis dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène avec un composé de formule (VIII) :



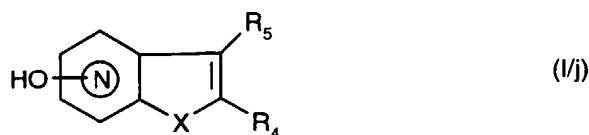
dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont tels que définis dans la revendication 1, les composés de formule (I) obtenus pouvant être :

- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
- séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
- ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I/i), cas particuliers des composés de formule (I) selon la revendication 1 :



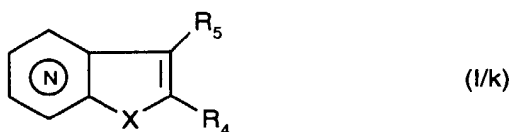
dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis dans la revendication 1 par greffage du radical Ra sur un composé de formule (I/j) :



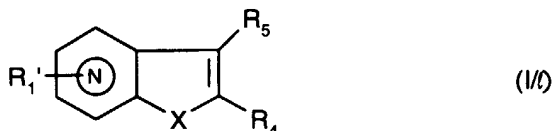
10 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis précédemment, composés de formule (I/i) qui sont, le cas échéant

- 15
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
  - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
  - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 8. Procédé de préparation des composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I), selon la revendication 1 :



30 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis dans la revendication 1, par traitement acide d'un composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) selon la revendication 1:



40 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$  et X sont tels que définis précédemment et  $R_{1'}$  est un atome d'halogène, composés de formule (I/k) qui sont, le cas échéant

- 45
- purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie, l'extraction, la filtration, et le passage sur charbon ou résine,
  - séparés, le cas échéant, sous forme pure ou sous forme de mélange, en leurs éventuels énantiomères ou diastéréoisomères,
  - ou salifiés par un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50 9. Compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon la revendication 1, ou un de ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9, utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande  
EP 96 40 0778

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 527 687 (ADIR) 17 Février 1993 * revendications 1,22,23 * -----	1,10	C07D471/04 C07D491/04 C07F7/08 A61K31/435 A61K31/695 C07D495/04 //(C07D471/04, 221:00, 209:00), (C07D491/04, 307:00,209:00)
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)</b>  C07D A61K C07F
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>LA HAYE</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>23 Juillet 1996</b>	Examineur <b>Alfaro Faus, I</b>
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 1503 01.82 (P04C02)